

Aus dem Institut für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian F. Reiser, FACR, FRCR

Einfluss des Sicherheitscoilings auf Komplikationen bei der Selektiven internen Radiotherapie (SIRT)

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Flora Coline Langlois
Aus Clamart (Frankreich)

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:
.....
.....Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Mitberichterstatter:.....
.....
.....Priv. Doz. Dr. Christoph Zech

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:
.....
.....Dr. med. Tobias Wagershauser

Dekan:.....
.....
.....Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung:.....16.03.2017

Diese Dissertation möchte ich meinen geliebten Eltern, Geschwistern und süßen Neffen, sowie meinem wundervollen Verlobten widmen, die mich während meines Studiums und beim Schreiben dieser Arbeit immer unterstützt und motiviert haben.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, Leiter des Instituts für Klinische Radiologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München, möchte ich danken, dass ich diese Arbeit durchführen durfte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Tobias Wagershauser für die konstruktive Betreuung und dafür dass er zu jeder Zeit ein hilfsbereiter und kompetenter Ansprechpartner war.

Des Weiteren danke ich meiner besten Freundin Frau Bérénice Tarasco für die Geduld und die Zeit, die sie bei der Korrektur dieser Arbeit investiert hat. Für die tägliche Motivation und Unterstützung beim Schreiben bin ich Ihr sehr dankbar.

Zuletzt aber nicht minder wichtig, möchte ich mich bei meiner Familie und meinem Verlobten, Herrn Harry Gratz, für die wundervolle Unterstützung bedanken.

Eidesstattliche Versicherung

Langlois, Flora

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Einfluss des Sicherheitscoilings auf Komplikationen bei der Selektiven internen Radiotherapie (SIRT)“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 29.03.2017

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Prinzipien der selektiven internen Radiotherapie (SIRT)	1
1.2	Fragestellung und Zielsetzung.....	4
2	Methodik	6
2.1	Die Radioembolisation mit SIR-Sphären.....	6
2.1.1	Yttrium-90 und SIR-Spheres-Mikrosphären	6
2.1.2	Voruntersuchungen und Auswahlverfahren	7
2.1.3	Dosimetrie und Dosisberechnung	17
2.1.4	Zusammensetzung des Applikationssystem und Verabreichung der Mikrosphären	20
2.2	Coiling.....	21
2.2.1	Coilverschluss der Arteria gastroduodenalis.....	22
2.2.2	Coilverschluss der Arteria gastrica dextra	23
2.2.3	Coilverschluss der Arteria cystica	23
2.3	Radioembolisation ohne Coilverschluss.....	24
2.4	Komplikationen nach der SIRT.....	24
2.4.1	Postradioembolisationssyndrom.....	25
2.4.2	Extrahepatische Komplikationen.....	25
2.4.3	Intrahepatische Komplikationen	29
2.5	Studiendesign	30
2.5.1	Gruppe 1: Patienten ohne Schutzverschluss	32
2.5.2	Gruppe 2 Patienten mit Schutzverschluss.....	34
3	Ergebnisse.....	36
3.1	Komplikationen in der Patientengruppe 1 und 2 im Vergleich	36
3.1.1	Postradioembolisationssyndrom.....	36
3.1.2	Extrahepatische Komplikationen.....	48
3.1.3	Intrahepatische Komplikation	51
3.1.4	Andere Komplikationen.....	52

3.2	Statistische Auswertung.....	52
4	Diskussion.....	54
4.1	Methodenkritik (Evidenzgrad der Untersuchung).....	54
4.2	Vergleich eigener Ergebnisse mit Literatur und Zukunftsperspektiven	55
5	Zusammenfassung.....	59
6	Abkürzungsverzeichnis	61
7	Abbildungsverzeichnis.....	63
8	Tabellenverzeichnis	64
9	Formelverzeichnis.....	65
10	Literaturverzeichnis.....	66

1 Einleitung

1.1 Prinzipien der selektiven internen Radiotherapie (SIRT)

Mit der steigenden Inzidenz an Lebermalignomen weltweit [1], haben die minimal-invasiven Verfahren zur Therapie in den letzten Jahrzehnten bedeutsam zugenommen. Die selektive interne Radiotherapie (abgekürzt SIRT) oder auch Radioembolisation (RE) genannt, stellt eines dieser Verfahren in der interventionellen Radiologie bei nicht-resezierbaren, therapierefraktären Lebermalignomen dar. Die Yttrium-90 Radioembolisation ist eine transarterielle, interne Strahlentherapie (Brachytherapie): Über einen Femoralkatheter werden aus Hartharz oder Glas bestehende Mikrosphären, die den Betastrahler Yttrium-90 enthalten, direkt über die rechte oder linke Leberarterie injiziert [2].

Die Leber ist das zentrale Stoffwechselorgan und mit 1,4 bis 1,8 Kilogramm die größte Drüse im menschlichen Körper. Über das Pfortadersystem gelangen über den Darm im Blut aufgenommene Stoffe in die Leber und werden dort weiterverarbeitet. Die Leber spielt im Lipid-, Protein- und Kohlenhydratstoffwechsel eine wichtige Rolle: Sie ist verantwortlich für die Produktion von Eiweißen (Albumin, Gerinnungsfaktoren), Fettsäuren und Cholesterol sowie für die Speicherform von Glukose, Glykogen. Außerdem ist die Leber die wichtigste Entgiftungsstation für körpereigene oder körperfremde Substanzen. Die von der Leber verarbeiteten Stoffe werden direkt in den Blutkreislauf oder mit der Gallenflüssigkeit in den Darm weitergegeben. Anatomisch ist die Leber in vier Lappen aufgeteilt: Einen großen rechten und kleinen linken Leberlappen (Lobus dexter und Lobus sinister), den Lobus caudatus und den Lobus quadratus. Funktionell ist sie aber in acht Segmente gegliedert: Jedes Segment wird jeweils von einer Abzweigung der portalen Trias (Ductus hepaticus, Vena portae hepatis und Arteria hepatica propria) versorgt. Die Segmente I bis IV und die Segmente V bis VIII werden jeweils als funktioneller linker und rechter Leberlappen zusammengefasst, da sie jeweils von den linken und rechten Ästen der portalen Trias versorgt werden. Über die Arteria hepatica propria wird sauerstoffreiches Blut für die Versorgung der Leber transportiert, das nährstoffreiche Blut aus den unpaarigen Organen (Magen, Darm, Milz, Pankreas) wird über die Vena portae zugeführt und über die drei Lebervenen (Venae hepaticae) wird das Blut in die Vena cava inferior abgeführt [3, 4].

Die Besonderheit der dualen Blutversorgung der Leber, über die Pfortader und die Arteriae hepaticae, ermöglicht erst die selektive interne Radiotherapie. Das normale Lebergewebe wird

vorwiegend über die Pfortader versorgt, wohingegen die Blutversorgung der Leberneoplasien hauptsächlich über die Arteriae hepaticae erfolgt. Breedis und Young bewiesen schon 1954 an Tierversuchen (Ratte, Maus und Frosch) und an 13, mit Metastasen befallenen Lebern, dass 80-100% der Tumorversorgung über die Arteriae hepaticae gewährleistet wird [5]. Auch Ackerman und Lien zeigten 1970, dass mehr als 30 mg schwere Lebertumore zu 75% ihre Blutversorgung über die Arteriae hepaticae erhalten [6, 7].

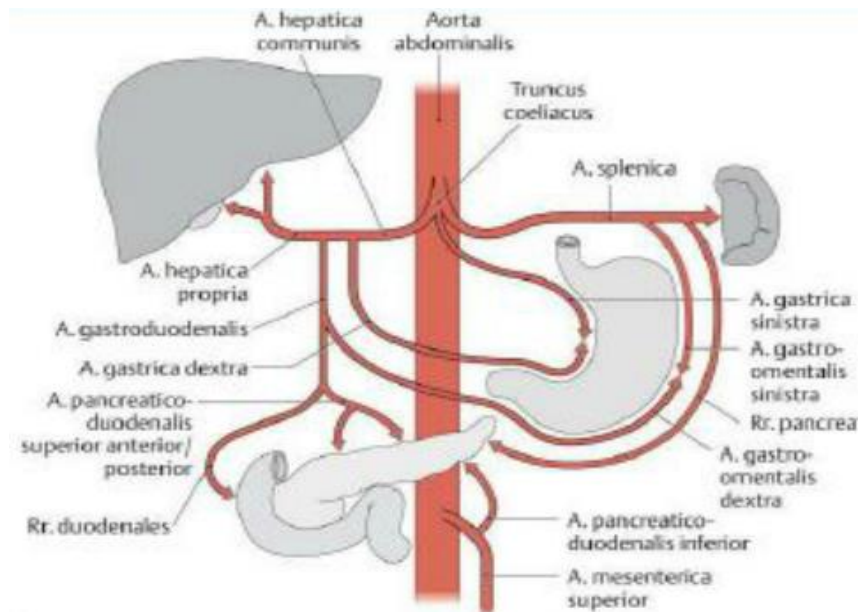


Abbildung 1 Truncus coeliacus und aus ihm hervorgehende Arterien [4]

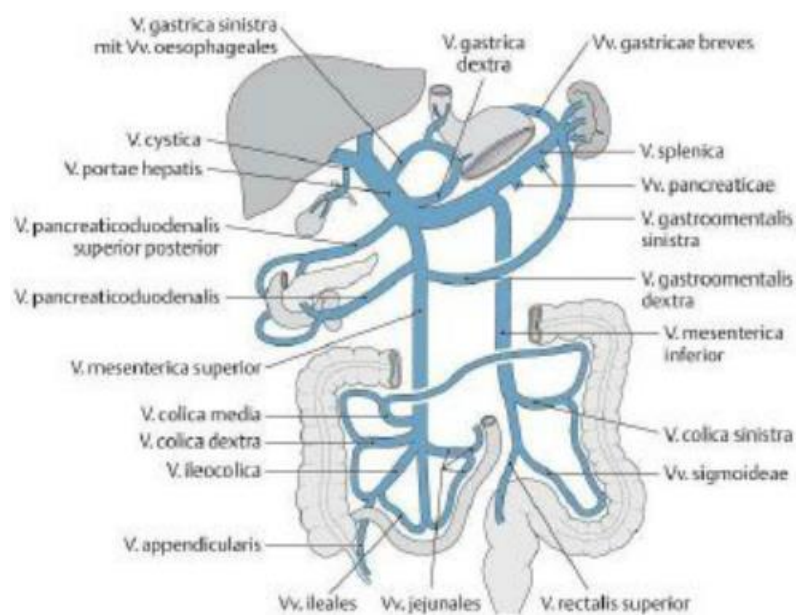


Abbildung 2 Vena portae hepatis und ihre Zuflüsse [4]

Durch die intraarterielle Verabreichung der Mikrosphären, wird gezielt die Applikation in das Kapillarnetz des Karzinoms gewährleistet und es werden zwei Wirkungen erreicht: Die Emission der Strahlung und die arterielle Mikroembolisation. Durch die arterielle Versorgung der Lebermalignome, ist es möglich eine stärkere Strahlendosis zu verabreichen, ohne das gesunde Lebergewebe zu schädigen [8]. Gray et al. untersuchten 1989 Leberbiopsie Material von vier Patienten mit Lebermetastasen, sieben bis neun Monate nach Yttrium-90-Verabreichung und stellten histologisch nur minimale Veränderungen im normalen Leberparenchym fest [9]. Die abgegebene Strahlung der Mikrosphären verursacht im Tumorbett direkte histopathologisch erkennbare Strahlenverletzungen (schaumende Histiozyten, muköse Veränderungen, Gefäßdilatationen, Kalzifikationen und Fibrosen), die auf keinen immunvermittelten Prozess zurückzuführen sind [10].

Zurzeit sind zwei Yttrium 90 Mikrosphären Produkte auf dem Markt erhältlich: Die aus Glas bestehende TheraSphere Mikrosphären (von der Firma MDS Nordion, Ottawa, Kanada), die 1999 von der Food and Drug Administration für unresezierbare hepatozelluläre Karzinome zugelassen wurden und die aus Hartharz bestehenden SIR-Spheres-Mikrosphären (von der Firma Sirtex Medical, Lane Cove, Australia), die 2002 von der FDA für hepatozelluläre Karzinome und kolorektale Metastasen, in Kombination mit intrahepatischen Floxuridin zugelassen wurden. SIR-Spheres Mikrosphären haben einen Durchmesser zwischen 20 und 40 Mikrometer und eine Aktivität von bis zu 50 Becquereln pro radioaktive Sphäre. Die Glas-Mikrosphären haben eine Größe von 20 bis 30 Mikrometer und mit bis 2500 Becquereln pro Mikrokügelchen eine viel höhere Aktivität als die Mikrosphären der Firma Sirtex [11, 12]. Die für die Zulassung angegebenen Indikationen der FDA für die Radioembolisation, haben sich seitdem erweitert: Neben dem hepatozellulären Karzinom und metastasierten kolorektalen Karzinom, können auch unresezierbare Lebermetastasen von anderen Primärtumoren mit der SIRT behandelt werden.

Das hepatozelluläre Karzinom ist mit steigender Inzidenz weltweit ein Gesundheitsproblem: Es werden etwa 700 000 Fälle jährlich neu diagnostiziert. Zu den Risikofaktoren für die Entstehung einer Leberzirrhose und eines HCC gehören chronischer Alkoholabusus und Hepatitis-B und C-Infektionen. Leider sind die Therapiemöglichkeiten und -erfolge begrenzt: Resektion und Lebertransplantation kommen nur für wenige Patienten in Frage [13, 14]. Die weiteren Indikationen für die selektive interne Radiotherapie, sind therapierefraktäre, nicht-resezierbare Sekundärtumore der Leber, das heißt Lebermetastasen von anderen primären Tumoren. Ein sehr häufiger Primärtumor, der zu Lebermetastasen führt, ist das kolorektale

Karzinom: Etwa 50% der Patienten entwickeln Lebermetastasen. Die Leber ist zum Todeszeitpunkt häufig als einziges Organ befallen und als Haupttodesursache bei diesen Patienten repräsentiert [15, 16]. Ein Ansprechen auf die Radioembolisation zeigten auch cholangiozelluläre Karzinome [17, 18]: Diese sind schnell wachsende Malignome des Gallengangsepithels, die wegen spät auftretender Symptome erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden und für die aus diesem Grund nicht mehr traditionelle Therapierechtlinien, wie beispielsweise Resektion anwendbar sind [19, 20]. Des Weiteren treten Lebermetastasen bei Mammakarzinomen auf: Es ist das häufigste Karzinom bei Frauen mit einer 5 Jahresüberlebensrate von über 90%, bei nicht metastasierten Karzinom. Die Überlebensrate bei Patientinnen mit Metastasen sinkt auf 3 bis 20% in Abhängigkeit von Alter und Komorbiditäten [21]. Auch hier zeigten Studien ein positives Ansprechen auf die Radioembolisationstherapie [22, 23]. Darüber hinaus kommt die selektive interne Radiotherapie bei anderen hepatisch metastasierenden, therapierefraktären Karzinomen, wie neuroendokrine Tumore, Melanome oder Pankreaskarzinome auch noch zum Einsatz.

Die Radioembolisaton ist im Allgemeinen ein gut verträgliches Therapieverfahren mit einer insgesamt niedrigen Inzidenz an Komplikationen, wenn die Patientenauswahl, die Indikationsstellung, die Voruntersuchungen und die präzise Verabreichung der Mikrosphären erfolgreich durchgeführt werden [24]. Befürchtete Komplikationen sind Strahlenpneumonitis, Entzündungen bis zu Ulzerationen des Magen-Darm-Trakts und des Pankreas, Strahlendermatitis und das Postradioembolisationssyndrom. Diese Komplikationen treten auf, wenn die über die Leberarterie injizierten radioaktiven SIR-Spheres Mikrosphären fehlgeleitet werden: Anstatt sich im Tumorkapillarbett des Tumors zu begeben, kommen die Mikrosphären wegen anatomischer Gefäßvarianten, Kollateralblutflüssen oder Wechsel der Flußdynamik während der Verabreichung am falschen Ort an (zum Beispiel Magen, Duodenum, Pankreas etc.). Die zahlreichen vom Truncus coeliacus und der Arteria hepatica communis abgehenden Arterien, die für die Blutversorgung anderer Organe zuständig sind, stellen ein Komplikationsrisiko dar.

1.2 Fragestellung und Zielsetzung

In dieser Doktorarbeit soll untersucht werden, ob ein Gefäßverschluss der aberranten Arterien zum Schutz von fehlgeleiteten SIR-Spheres-Mikrosphären bei der selektiven internen Radioembolisation erforderlich ist. Auftretende Komplikationen wurden bei zwei

verschiedenen Patientenkollektiven mit Lebermalignomen untersucht, die jeweils mit und ohne Gefäßverschluss bei der Radioembolisation behandelt wurden.

2 Methodik

2.1 Die Radioembolisation mit SIR-Sphären

Die Radioembolisation wird mit SIR-Spheres-Mikrosphären von der Firma Sirtex Medical (Lane Cove, Australien) über einen Femoralkatheter unter Röntgenführung intraarteriell in die Leber injiziert. Die Mikrosphären sind mit dem radioisotopen Yttrium-90 geladen und bestehen aus Hartharz.

2.1.1 Yttrium-90 und SIR-Spheres-Mikrosphären

Yttrium-90 ist ein energiereiches radioaktives Isotop, das β -Strahlung ohne primäre γ -Strahlung abgibt und durch Neutronenbeschuss aus Yttrium-89 in einem Reaktor erzeugt wird. Die maximale abgegebene Energie der β -Partikeln ist 2,27 MeV, mit einem Durchschnitt von 0,93 MeV. Im Gewebe ist die maximale Strahlungstiefe elf Millimeter, mit einem Durchschnitt von 2,5 Millimeter. Die Halbwertszeit von Yttrium-90 beträgt 64,1 Stunden. Zur Therapieanwendung ist es erforderlich, dass es unbegrenzt zerfällt: 94% der Strahlendosis wird in elf Tagen abgegeben.

SIR-Spheres-Mikrosphären aus Hartharz bestehend und mit Yttrium-90 beladen, wurden 2002 von der Food and Drug Administration (FDA) in den USA als sicher und wirksam für hepatozelluläre Karzinome und kolorektale Metastasen in Kombination mit intrahepatische Floxuridin zugelassen. Die radioaktiven Mikrokügelchen wurden in Australien, Europa und verschiedenen asiatischen Ländern erlaubt [8]. Im Gegensatz zu den Thera-Spheres-Mikrosphären (von der Firma MDS Nordion, Ottawa, Kanada), die 1999 von der FDA zugelassen wurden und aus Glas bestehen, haben die SIR-Sphären eine niedrige Aktivität und eine große Anzahl an Mikrosphären. Dies bedeutet, dass die Mikrosphären einen höheren embolischen Effekt besitzen.

Die SIR-Spheres-Mikrosphären haben einen Durchmesser zwischen 20 und 40 Mikrometer und werden in einer Phiole mit drei GBq von Yttrium-90 Aktivität auf fünf Mililiter Wasser zum Kalibrierungszeitpunkt geliefert. Die Mikrokügelchen müssen spätestens 24 Stunden nach dem Kalibrierungsdatum appliziert werden, da nach dieser Zeit eine bis zu 30% höhere Anzahl an Mikrosphären benötigt werden würde, um dieselbe Aktivität zu erzeugen. Dadurch kann die Gefäßkapazität des Tumors überschritten und ein zu hoher Embolisierungseffekt

riskiert werden. Die Sphären bleiben nach der Injektion permanent in der Leber und werden weder metabolisiert noch ausgeschieden [25, 26].

2.1.2 Voruntersuchungen und Auswahlverfahren

Der Goldstandard für eine kurative Therapie von Lebermetastasen ist die chirurgische Resektion. Leider ist dies in vielen Fällen aus anatomischen Gründen oder durch Inoperabilität der Patienten nicht möglich. Als andere potentiell kurative Alternative existiert die Radiofrequenzablation oder die Lasertherapie, doch auch diese Verfahren sind nicht bei allen Patienten anwendbar [27]. Als nächster Therapieansatz für Patienten, die eine weiter verbreitete Erkrankung haben oder aus anderen Gründen in den vorigen Therapiegruppen nicht aufgenommen werden konnten, kommen die systemischen Chemotherapeutika zum Einsatz [28, 29]. Bei denen, die auf die systemische Therapie schwere oder unerträgliche Nebenwirkungen erleiden oder Resistenzen entwickeln, ist die Radioembolisation eine lebensverlängernde Therapieoption, die mit verbesserter Lebensqualität einhergeht.

Um die Eignung der Patienten für die SIRT festzustellen, wird als erstes ausgeschlossen, dass sie für einen kurativen Therapieansatz in Betracht kommen (chirurgische Resektion oder ablativ Therapie). Neben der medizinischen Vorgeschichte von Chemotherapeutika, ist die Implantation von Ports von besonderem Interesse: Bei diesen Patienten kann die Leberarterie schon vorbeschädigt sein und das Einführen des Katheters dadurch erschwert werden. Es ist von großer Bedeutung bei den Erkrankten einen Staging durchzuführen, um den Ausbreitungsgrad des Tumors zu betrachten: Die Wirkung der Radioembolisation ist auf die Leber beschränkt, deswegen werden extrahepatische verbreitete Erkrankungen mit einer systemischen Therapie angegangen. Als letztes Kriterium zur Auswahl der Patienten wird der Karnofsky-Index oder der ECOG-Index berechnet: Der aktuelle klinische Zustand des Patienten und die krankheitsbedingte Einschränkung seiner Aktivität im Alltag können damit bewertet werden. Ein ECOG-Index zwischen null und zwei oder ein Karnofsky-Index gleich oder größer 60% sind positive Auswahlkriterien. Jeder einzelne Fall wird in der interdisziplinären Tumorkonferenz (mit Onkologen, Chirurgen, Radiologen, Strahlentherapeuten) besprochen, um die Therapieentscheidung zu fällen [30].

ECOG- Grad	Charakteristik	Äquivalenz Karnofsky-Index (%)
0	Asymptomatisch und normale Aktivität	100
1	Symptomatisch, normale Mobilität, eingeschränkt bei starker körperlicher Aktivität	80-90
2	Symptomatisch, mobil, Selbstversorgung möglich, über 50% der Wachzeit nicht bettlägerig	60-70
3	Symptomatisch, eingeschränkte Selbstversorgung, über 50% der Zeit bettlägerig	40-50
4	Komplette Einschränkung, keine Selbstversorgung, bettlägerig	20-30

Tabelle 1 Eastern-Cooperative-Oncology-Group- und Karnofsky-Index [11]

Ausgewählte Patienten mit noch laufender Chemotherapie müssen diese mindestens zwei bis drei Wochen vor der SIRT beenden, damit der Therapieeffekt unterschieden werden kann und das Risiko für einen durch Strahlung bedingtes Leberversagen zu vermindern, da bestimmte Chemotherapeutika als Radiosensitizer wirken [31].

Bei Patienten mit hepatozelluläres Karzinom kommt neben der chirurgischen Resektion noch die Lebertransplantation als kurativer Ansatz in Frage, jedoch führen strenge Auswahlkriterien und der wachsende Mangel an Spendern dazu, dass nur wenige Patienten als Kandidaten dafür geeignet sind [32]. Portale Hypertension, eingeschränkte Leberfunktion oder Aszites treten bei Patienten mit HCC aufgrund der Leberzirrhose öfters auf.

Zusammenfassend sind die bestgeeigneten Kandidaten für die SIRT, Patienten mit einer auf die Leber beschränkte oder Leber-dominante Erkrankung, die wenige Komorbiditäten aufweisen und in der Norm liegende Laborwerte der Leber besitzen [11].

2.1.2.1 Laboruntersuchungen

Wegen der toxischen Wirkung der Radioembolisation auf die Leber, muss ausgeschlossen werden, dass die Leberfunktion der Patienten zu sehr eingeschränkt ist. Die Leberfunktion wird durch folgende Laborparameter am genauesten untersucht: Prothrombinzeit, Albuminwert und totales Bilirubin. Diese sind vor allem bei HCC Erkrankten aussagekräftig: Patienten mit Normwerten für alle drei Parameter zeigen einen besseren langfristigen Outcome [33]. Außerdem werden großes Blutbild, Leberwerte (ASAT, ALAT) und INR bestimmt.

Tumormarker werden für die Verlaufskontrolle bestimmt: α -Fetoprotein bei HCC, Carcinoembryonales Antigen bei kolorektalen Karzinomen, Carbohydrate Antigen 19-9 für

pankreatische und biliäre Tumore und Serotonin/ 5-Hydroxyindolylessigsäure und Chromogranine A bei manchen neuroendokrinen Tumoren. Falsch erhöhte Werte der Marker treten bei einer direkt nach der SIRT durchgeführten Messung auf. Zur Überwachung nach der Behandlung, kann das C-reaktive Protein als unspezifischer Laborparameter gemessen werden [11].

Kontraindikationen für eine Radioembolisation schließen ein: Ein Bilirubin-Wert über 2 mg/dl, ASAT-und ALAT-Werte fünf Mal größer als die Norm, ein Albumin-Wert unter 3 g/dl sowie bedeutsam veränderte INR- oder Prothrombinzeit-Werte.

2.1.2.2 Bildgebende Verfahren

Die radiologische Auswertung von Patienten mit Lebertumoren ist für das Auswahlverfahren und die Vorbereitung auf die Radioembolisation wichtig und hoch relevant. Ziel dieser Bildgebung ist die genaue Einschätzung der Zahl, Größe und Lokalisationen der bösartigen Leberläsionen und wird mittels CT oder MRT durchgeführt.

2.1.2.2.1 Computertomographie

Die Computertomographie (CT) ist ein Röntgenverfahren, das 1968 von Hounsfield und Cornack entwickelt wurde und überlagerungsfreie zweidimensionale Schichtbilder von Organen und Gewebe der Patienten mit guter Dichteauflösung darstellt. Es wird mittels einer Röntgenröhre, die sich im Gantry (Abtasteinheit) befindet, Röntgenstrahlung mit Hochspannungen zwischen 80 und 150 Kilovolt generiert. Mit dem Kollimator wird ein schmaler, fächerförmiger Röntgenstrahl eingeblendet, der mit der Röntgenröhre senkrecht zur Längsachse des Körpers rotiert und die definierte Körperschicht im 360 Grad Winkel abtastet. Die Breite vom Röntgenstrahl entspricht der Schichtdicke und beträgt typischerweise 0,5 bis 10 Millimeter. Gegenüber der Röntgenstrahlung befinden sich Detektoren, die die Intensitätsunterschiede nach Durchstrahlung der Körperareale messen und für die Bildrekonstruktion umwandeln. Durch mehrere parallel angeordnete Detektorzeilen, ist es möglich mit einer Röntgenrotation mehrere Untersuchungsschichten zu erfassen. Dies ist zum Beispiel das Prinzip bei der Mehrzeilencomputertomographie. Bei den konventionellen Computertomographiegeräten entstehen die weiteren Körperschichten durch das Verschieben des Patientenlagerungstischs von einigen Millimeter in die Gantry Röhre und eine neue Sequenz beginnt. Im Gegensatz dazu erfolgen beim Spiral-CT die Röhrenrotation und der

Untersuchungstischvorschub kontinuierlich. So entsteht eine spiralförmige Scanbewegung [34, 35].

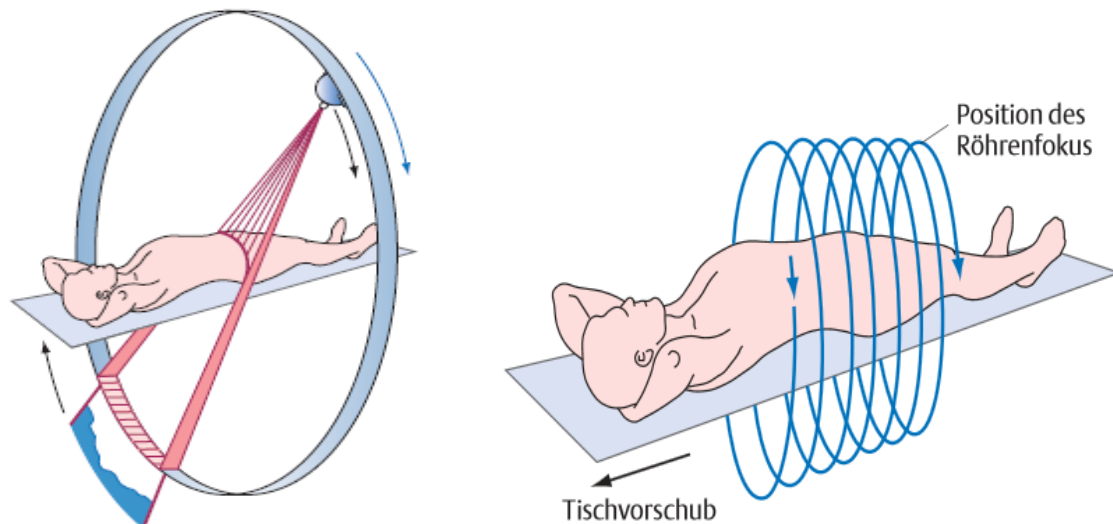


Abbildung 3 Bildakquisition beim konventionellen CT-Gerät und beim Spiral-CT [34]

Die von den Detektoren gemessene Intensitätsabschwächungen werden in ein elektrisches Signal übersetzt, im Computer logarithmiert und für jeden Röntgenabschwächungswert ein CT-Wert ermittelt, der in Graustufen für die Bildrekonstruktion kodiert wird. Die generierten Bildpunkte werden nicht als Pixel, sondern als Volumenelement (Voxel) definiert. Jeden Voxel wird entsprechend der lokalen Röntgenabschwächung ein Dichtewert zugeteilt. Um diese Dichtewerte von verschiedenen Organen und Geweben zu unterscheiden, wird die Hounsfield-Einheit verwendet, wobei Wasser als Bezugsgröße dient (0 Hounsfield-Einheit).

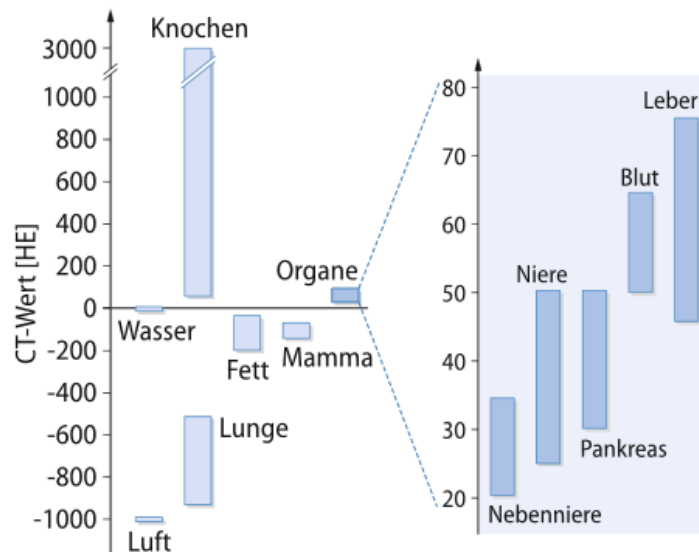


Abbildung 4 CT-Dichtewerte in Hounsfield-Einheiten (HE) verschiedener Gewebe und Organe [35]

Da das menschliche Auge nur um die 20 Graustufen voneinander unterscheiden kann, gibt es die Möglichkeit der Fenstertechnik, bei der man bestimmte mit Organstrukturen assoziierte Graustufen auswählt. Es stehen Lungen-, Knochen- und Weichteilfenster zur Verfügung [34, 35].

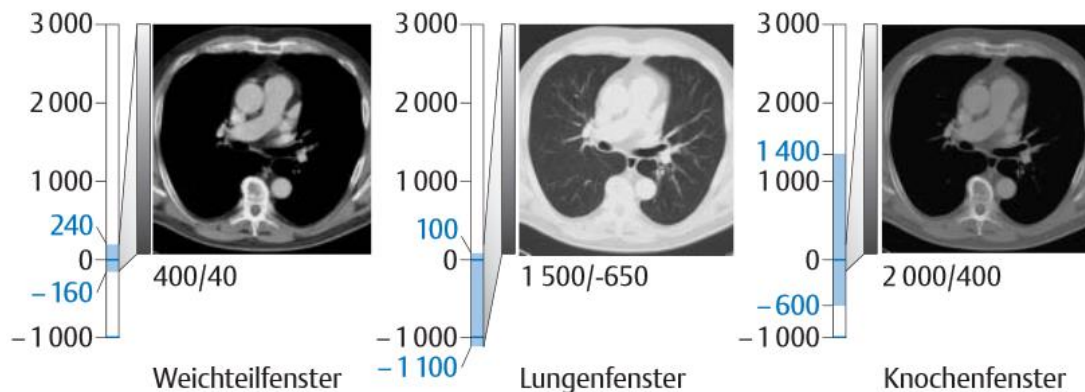


Abbildung 5 Fenstereinstellung im CT [34]

Die Leber hat in der nativen CT Untersuchung Dichtewerte zwischen 45 und 80 Hounsfield-Einheiten. Die Untersuchung kann nativ ohne Kontrastmittel oder mit intravenöser Kontrastmittelgabe erfolgen. Durch diese Kontrastmittelgabe ergibt sich eine arterielle und venöse Phase zur Darstellung der Leber und Leberläsionen. Das Kontrastmittel verteilt sich über die Leberarterie und reichert sich in den arteriell versorgten Strukturen an, die dann

hyperdens im CT erscheinen. So können hypervaskuläre Lebertumore (z.B. HCC) in der früharteriellen Phase erkannt werden. Daraufhin gelangt das Kontrastmittel über den portalvenösen Zufluss zur Leber und das Parenchym wird somit kontrastiert dargestellt. Minderversorgte Strukturen erscheinen daher hypodens. In dieser Phase werden besonders hypovaskularisierte Tumoren (z.B. Metastasen eines Adenokarzinom des Gastrointestinaltrakts) mit einem dichteren Randsaum („Target-Läsion“) sichtbar.

2.1.2.2.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ist ein Schnittbildverfahren, das mit Hochfrequenzimpulsen (Radiowellen) und Magnetfeldern und ohne Einsatz von Röntgenstrahlung arbeitet. Bei der MRT-Untersuchung wird die Eigenschaft von Protonen genutzt. Das Wasserstoffatom besteht aus einem positiven (Proton) und negativ (Elektron) geladenen Teilchen. Das Proton hat einen Drehimpuls (die sogenannte „Spins“-Eigenschaft): Dies bedeutet, dass seine positive Ladung sich immer gleich stark um seine eigene Achse dreht. Durch die Rotation der elektrischen Ladung wird ein magnetisches Dipolmoment erzeugt, das von Magnetfeldern beeinflusst werden kann. Die Bewegung der magnetischen Achse erzeugt ein Signal und kann in der Empfangsspule erkannt werden. Mit dem Einsatz von supraleitenden Magneten wird ein äußeres Magnetfeld erzeugt, das die Lage der Rotationsachse der Protonen verändert (sogenannte Präzessionsbewegung). Dies geschieht mit einer charakteristischen Frequenz, die Präzessions- oder Larmorfrequenz (in Megahertz ausgedrückt), die von der Stärke des Magnetfeldes abhängig ist. Die Larmorfrequenz (ω in Megahertz) kann durch folgende Gleichung ermittelt werden: $\omega = \gamma \times B$. B ist die Stärke des Magnetfeldes in der physikalischen Größe Tesla und γ das gyromagnetische Verhältnis, das für Protonen 42,58 Megahertz pro Tesla beträgt.

So richten sich die Protonenachsen um die Längsachse des Magnetfeldes parallel und antiparallel an und es entsteht eine Längsmagnetisierung M_z . Anschließend werden elektromagnetische Wellen in Larmorfrequenz durch Hochfrequenzspulen generiert (Resonanzbedingung) und durch diese Energiezufuhr wechseln die Protonen in eine andere Achse. Durch diese Hochfrequenzimpulse mit der Larmorfrequenz gehen die Protonen von der Längsachse M_z in eine Quermagnetisierung M_{xy} über. Die von den Protonen aufgenommene und durch die M_{xy} Bewegung erzeugte Energie wird in Form eines magnetischen Impuls von ihnen wieder abgegeben, durch Empfangsspulen gemessen und für die Bildgebung weiterverarbeitet [34, 36].

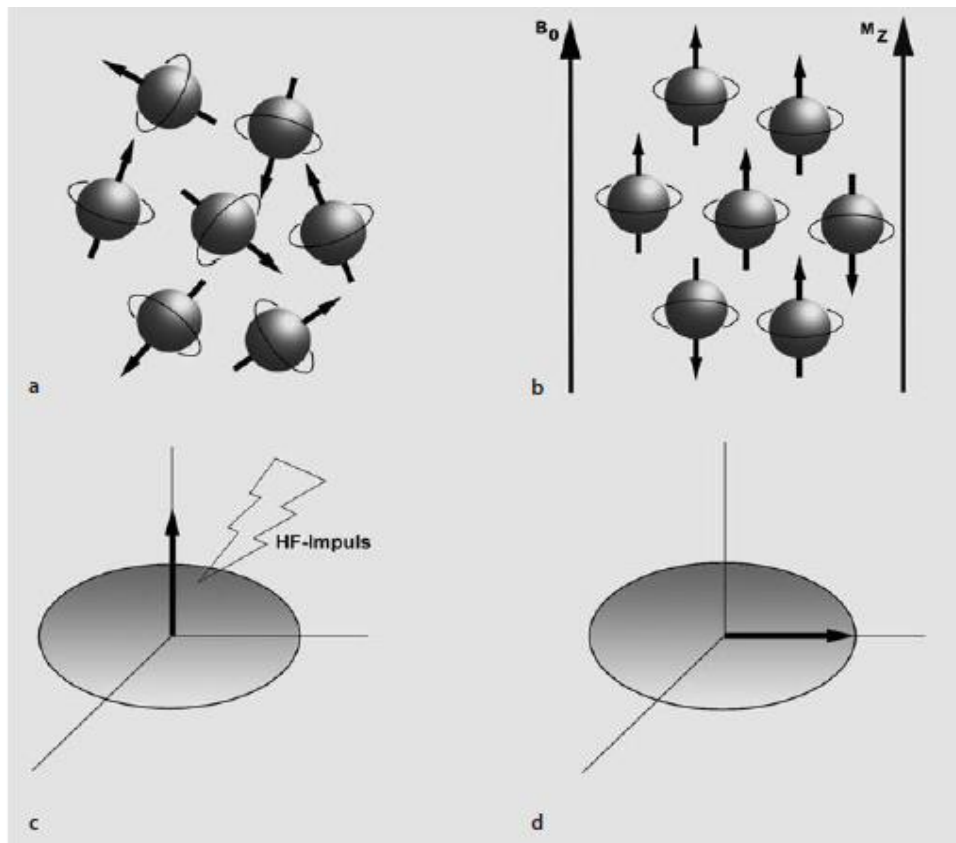


Abbildung 6 Um ihre Achse rotierende Protone (a), die durch das magnetische Feld B_0 eine Längsmagnetisierung M_z erzeugen (b). Durch einen Hochfrequenzimpuls (c) kann die M_z Achse in eine M_{xy} ausgelenkt werden (d). [36]

Nach der Anregung richten sich die Protonen gleichzeitig in den Grundzustand zurück, wobei dieser Prozess als Relaxation bezeichnet wird. Es wird zwischen Längsrelaxation mit der Zeitkonstante T_1 (Spin-Gitter-Relaxationszeit) und Querrelaxation mit der Zeitkonstante T_2 (Spin-Spin-Relaxationszeit) unterschieden: Die erste erfolgt durch Rückkehr der Protonen in die Längsmagnetisierung unter Energieabgabe und die zweite ohne Energieabgabe unter Desynchronisierung der Präzessionsbewegung.

Es folgen mehrere Hochfrequenzimpulse (Pulssequenz), wobei durch die Anregung der Protonen die Signale elektronisch gemessen werden und ein Mittelwert errechnet wird. Die Zeit zwischen den Impulsen heißt Repetitionszeit (TR) und zwischen Anregung und Signalaufnahme Echozeit (TE). Für die Ortskodierung der magnetischen Impulse werden Gradientenfelder benutzt.

Bei den MRT Bildern sind die Helligkeitsunterschiede von den Gewebeparametern (T_1 , T_2 , Protonendichte), den Sequenzparametern (TR, TE) und dem Sequenztyp (T_1 -, T_2 -gewichtete

Sequenz) abhängig. Man spricht hier von Signalintensitäten. Die T1-gewichtete Sequenz ist durch kurze TR und TE gekennzeichnet und Gewebe mit einer kurzen T1 erscheinen hyperintens (Signalreich, hohe Signalintensität und hell) und Strukturen mit einer langen T1 erscheinen hypointens (signalarm, niedrige Signalintensität und dunkel). Im Gegensatz dazu hat die T2-gewichtete Sequenz längere TR und TE: Strukturen mit einer langen und kurzen T1 erscheinen jeweils hell und dunkel. Eine Sequenz in Protonendichte-Gewichtung hat eine lange TR und eine kurze TE. Gewebe mit hoher Protonendichte erscheinen hell und mit geringer Protonendichte dunkel [34, 36].

Im nativen MRT zeigen sich Lebermetastasen in T1-gewichteten Sequenzen hypointens und eine etwas höhere Signalintensität ist in T2-gewichteten Sequenzen zu erkennen. Nach intravenöser Kontrastmittelgabe fallen in der arteriellen Phase ringförmige Enhancement auf [37].

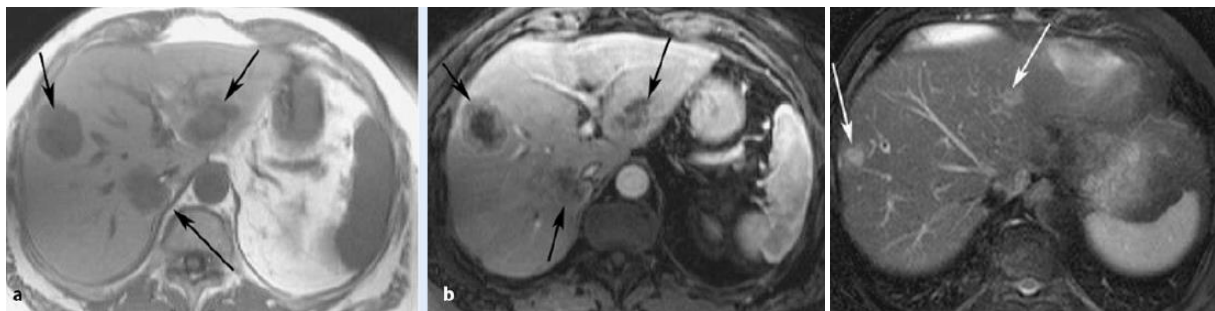


Abbildung 7 Metastasen im nativen MRT in T1-Wichtung (a), nach Kontrastmittelgabe in der arteriellen Phase (b) und in T2-Wichtung [37]

Hepatozelluläre Karzinome erscheinen im nativ MRT unterschiedlich: Typischerweise sind die Läsionen in der T1-Wichtung mäßig hypointens und gering hypertens in T2-Wichtungen. Das Kontrastmittel reichert sich in der arteriellen Phase im HCC an [37].

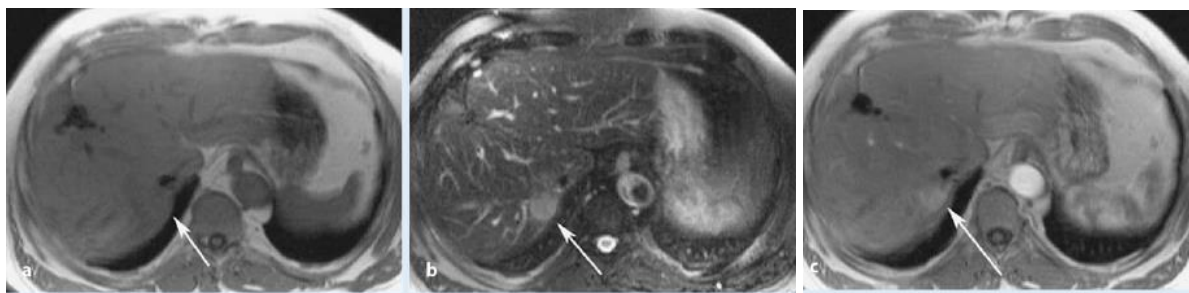


Abbildung 8 Kleines HCC in T1-Wichtung (a), T2-Wichtung (b) und nach Kontrastmittelgabe in der arteriellen Phase (c) [37]

2.1.2.3 Angiographie

Wenn die Patienten für die Radioembolisation ausgewählt worden sind, muss die individuelle Gefäßversorgung der Leber untersucht werden. Die Darstellung der Gefäße erfolgt mittels Angiographie mit Kontrastmittelinjektion und das Ziel der Untersuchung ist die genaue Dokumentation der Gefäßanatomie und die Erkennung von Gefäßvarianten, die oft in der Bevölkerung auftreten [38]. Außerdem wird die Notwendigkeit des Coilen von verschiedenen Gefäßen beurteilt. Nach Hautdesinfektion und sterilem Abdecken wird unter Lokalanästhesie die Arteria femoralis in Seldinger-Technik punktiert. Es folgt das Einführen eines 4-French-Cobrakatheter wobei zu Beginn die abdominelle Aorta sondiert wird. Für die Übersicht der Aorta abdominalis wird 20 bis 30 Milliliter jodhaltiges Kontrastmittel mit einer Geschwindigkeit von 15 bis 20 Milliliter pro Sekunde injiziert. Gefäßschlingelung der Aorta sowie der Abgang der Arteria mesenterica superior und der Truncus coeliacus werden begutachtet. Es folgt die Übersichtsangiographie der Arteria mesenterica superior mit 20-30 Milliliter Kontrastmittel: Gefäßvarianten wie eine akzessorische rechte oder gemeinsame Leberarterie oder eine Trifurkation des Truncus coeliacus, der Arteriae hepatica communis und mesenterica superior werden untersucht. Der Fluss der Pfortader sowie ein eventueller Reflux in der Arteria gastroduodenalis werden auch beurteilt. Als nächstes wird der Truncus coeliacus sondiert und 12 bis 15 Milliliter Kontrastmittel mit einer Geschwindigkeit zwischen 2,5 und 4 Milliliter pro Sekunde verabreicht: Normale Abgänge des Truncus sind die Arteriae hepatica communis, lienalis und gastrica sinistra. Auch hier können wichtige Gefäßvarianten auftreten beispielsweise eine linke Leberarterie, die vom Truncus abgeht (gastrohepatischer Stamm). Weiterhin wird eine Übersichtsangiographie der Arteria hepatica communis mit Identifikation der Varianten, wie eine Trifurkation beider Leberarterien und der Arteria gastroduodenalis, eine gedoppelte Leberarterie (sehr früher Abgang der rechten Leberarterie) und der Arteria gastrica dextra, durchgeführt. Mit einem Mikrokatheter mit Koaxialtechnik werden anschließend beide Arterien superselektiv sondiert: Von der linken Leberarterie kann mit Kontrastmittel der Fluss zu den Segmenten 2, 3, 4a und 4b eingeschätzt werden und von der rechten Arterie die Segmente 5, 6, 7 und 8. Die Tumervaskularisation und Gefäßvarianten des letzten Abschnitts der Lebersversorgung können dargestellt werden. Als letztes wird die Arteria gastroduodenalis mit Kontrastmittel dargestellt und es wird vor allem nach der Arteria cystica sowie Flüssen zwischen Leber und der Arteria gastroduodenalis gesucht. Generell muss auf Rückflüsse geachtet werden, die bei Injektion der Mikrosphären andere Organe schädigen könnten und bei Gefährdung dieser Organe an Coiling der betroffenen Gefäße gedacht werden [2, 8, 39, 40].

Nach Ende der Behandlung wird der Katheter zurückgezogen, die femorale Punktionsstelle manuell abgedrückt bis zur Hämostase, ein Druckverband für 24 Stunden angelegt und strenge Bettruhe für die Patienten verordnet [34].

2.1.2.4 Szintigraphie mit Technetium99 markierten, makroaggregierten Albumin (Tc99mMAA)

Die Szintigraphie mit Technetium99 markierten, makroaggregierten Albumin wird durchgeführt, um einen Shunt zwischen Leber und Lunge oder Leber und Gastrointestinaltrakt zu berechnen. Die 3-4 mCi (150Bq) Tc99mMAA-Teilchen werden im Anschluss zur Angiographie in die Leberarterien injiziert. Diese sind den Yttrium-90-Mikrosphären von der Größe her sehr ähnlich (10 bis 70 Mikrometer) und es wird angenommen, dass sie sich identisch in der Leber verteilen werden. Es wird anschließend eine Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) durchgeführt. Die Tc99mMAA-Teilchen emittieren γ -Strahlung und werden mit γ -Kameras gemessen: Es werden anteriore und posteriore Bilder von Thorax und Abdomen aufgenommen und die Aktivität in Lunge und Leber gemessen [11, 25].

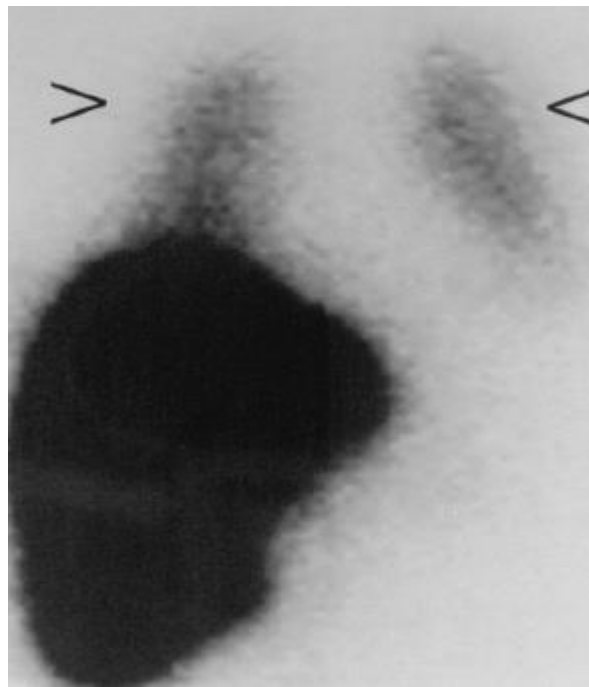


Abbildung 9 Anteriore Projektion einer SPECT mit hepato-pulmonalem Shunt nach Tc99mMAA Injektion [41]

Mit der folgenden Formel kann der Shunt-Anteil berechnet werden:

$$\text{Lungenshunt – prozentualer Anteil} = \frac{\text{Totale Lungenaktivität}}{(\text{Lungenaktivität} + \text{Leberaktivität})} \times 100$$

Formel 1 Berechnung des hepato-pulmonalen Shunt-Anteil [25]

Der hepato-pulmonale Shunt sollte laut Herstellerangaben unter 10% sein [25]. Wenn der Anteil größer als 10% ist, sollte die verabreichte Dosis an Yttrium-90-Mikrosphären, wie in der Tabelle aufgeführt, reduziert werden:

Prozentsatz des Lungenshunts	Aktivität der Harz-Mikrosphären
<10%	Keine Dosisreduktion nötig
10%-15%	Dosisreduktion um 20%
15%-20%	Dosisreduktion um 40%
>20%	Kontraindikation für die Verabreichung von Sir-Spheres

Tabelle 2 Empfehlungen zur Dosisreduktion [25]

2.1.3 Dosimetrie und Dosisberechnung

Die Energiedosis wird definiert als aufgenommene Energiemenge durch einen bestrahlten Körper und wird in Gray (Gy) exprimiert. Die Aktivität eines radioaktiven Stoffes beschreibt die Anzahl der Kernzerfälle pro Zeiteinheit und wird in Becquerel (Bq) angegeben. Die erforderliche Dosis um Lebertumorzellen abzutöten ist 120 Gray, doch die Strahlentoleranz des gesunden Leberparenchyms ist mit 30 Gray niedrig. Die darauf folgende Schäden können eine Strahlungshepatitis bei den Patienten hervorrufen [42-44].

Durch die inhomogenen Verteilung der SIR-Spheres Mikrosphären und die Tatsache, dass jede einzelne Sphäre Strahlung abgibt, ist die genaue Ermittlung der Dosimetrie komplex. Burton et al. führten 1989 bei neun Patienten Dosismessung nach Mikrosphären-Injektion durch und diese ergaben eine Dosis zwischen 9 und 75 Gray im Bereich des gesunden Leberparenchyms und zwischen 34 und 1474 Gray im Tumorgewebe. Dies entspricht einem Strahlungsverhältnis von Tumor- zu normalem Lebergewebe von 6:1 [45]. Auch Kennedy et al. konnten diese Ergebnisse bestätigen. Vier explantierte Lebern, zwei von verstorbenen

Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinom und zwei von Patienten mit HCC nach Explantation mit folgender Transplantation, die alle mit Yttrium-90-Mikrosphären behandelt wurden, wurden untersucht. Es wurden Strahlungsdosen von bis zu 3000 Gray in Tumorbereichen gemessen, mit einem schnellen Dosisabfall auf 100 Gray innerhalb eines vier Millimeter Abstands. Keine Venenverschlusserkrankungen oder durch Strahlung bedingte Hepatitiden konnten im gesunden Lebergewebe festgestellt werden, mit Ausnahme von Fibrosierungen, ein Zentimeter um die Tumormasse herum [46].

Aufgrund des von Tumor zu Tumor und Patient zu Patient unterschiedlichen Gefäßverhältnisses zwischen gesundem Leberparenchym und entartetem Lebergewebe, haben die SIR-Spheres-Mikrosphären bei Applizierung eine inhomogene Verteilung und die Aktivität der injizierten Kügelchen muss bei jedem Patient individuell berechnet werden. Für diese Berechnung hat Sirtex Medical drei verschiedene Methoden: das empirische Modell, die Ermittlung mittels Körperoberfläche und als letztes das Verteilungsmodell.

Beim empirischen Modell wird davon ausgegangen, dass das Lebermalignom fast ausschließlich über die Leberarterie versorgt wird. Die verabreichte Aktivität ist von der Größe des Tumors innerhalb der Leber abhängig.

Prozentualer Anteil der Tumorbeteiligung der Leber	Empfohlene Yttrium-90 Dosis (Gbq)
>50%	3,0
25%-50%	2,5
<50%	2,0

Tabelle 3 Empirisches Modell: empfohlene Yttrium-90 Dosis für die SIRT [25]

Die zweite Methode zur Ermittlung der zu verabreichende Aktivität wird mit der Körperoberfläche (KO) des Patienten berechnet:

$$\text{Aktivität der SIR – Spheres (GBq)} = (KO - 0,2) + \left(\frac{\text{Tumorgroße}}{\text{Tumorgroße} + \text{gesunde Leber}} \right) / 100$$

Formel 2 Berechnung der Aktivität der SIR-Spheres-Mikrosphären mittels Körperoberfläche des Patienten

Die Körperoberfläche wird mit der Größe und dem Gewicht des Patienten kalkuliert und die Größe des Tumors wird mit Hilfe der CT Bilder ermittelt.

Das Ziel der letzten Methode ist es, die möglichst höchste Aktivität an dem Tumor zu verteilen, unter Beachtung des auf Strahlung empfindlichen Gewebes wie Lungen- und gesundem Leberparenchym. Für dieses Verteilungsmodell wird die Tumor- und Lebergröße benötigt, die mittels CT Bilder berechnet wird sowie der Anteil an Aktivität des mit Technetium99 markierten, makroaggregierten Albumin im Tumor, in der gesunden Leber und in der Lunge bei der Voruntersuchung. Diese Aktivitäten werden mittels Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) gemessen (siehe 2.1.2.4). Das Verhältnis der Aktivität zwischen Tumor und normalem Lebergewebe (T/N) wird mit folgender Formel berechnet:

$$T/N = \frac{\text{Tumoraktivität/Tumormasse}}{\text{Leberaktivität/Lebermasse}}$$

Formel 3 Aktivitätsverhältnis zwischen Tumor und normaler Leber

Die Strahlendosis, die ein Organ nach SIR-Spheres-Mikrosphären Injektion erhält, wird durch diese Gleichung beschrieben:

$$\text{Strahlendosis im Gewebe (Gy)} = \frac{49670 \times \text{gesamte } 90\text{Yttrium im Organ (in GBq)}}{\text{Masse des Organs (in Gramm)}}$$

Formel 4 Strahlendosis im Gewebe nach Injektion der SIR-Mikrosphären

Die gesamte zu verabreichende Aktivität wird mit folgender Formel von Sirtex Medical kalkuliert:

$$\text{Gesamtaktivität} = \frac{\text{Leberdosis} \times \left[\left(\frac{T}{N} \times \text{Tumormasse} \right) + \text{Lebermasse} \right]}{49670 \times \left(1 - \frac{\text{Lungenshunt}}{100} \right)}$$

Formel 5 Berechnung der zu verabreichende Gesamtaktivität [25]

2.1.4 Zusammensetzung des Applikationssystem und Verabreichung der Mikrosphären

Die SIR-Spheres-Mikrosphären werden vom Hersteller Sirtex in einem Set für einzelne Patiententherapie mit einer Aktivität von $3 \text{ GBq} \pm 10\%$ auf fünf Millimeter Wasser zum Kalibrierungszeitpunkt geliefert. Dieses Set beinhaltet neben den radioaktiven Mikrokügelchen ein V-Fläschchen, ein V-Fläschchenhalter aus Acryl für den Schutz des Personals vor β -Strahlung und zwei 20 Milliliter Spritzen gefüllt mit sterilem Wasser oder 5% Glucose-Lösung. Als erstes wird die gewünschte errechnete Aktivität an SIR-Spheres-Mikrosphären in das V-Fläschchen gefüllt und in den Acrylbehälter gesetzt. Anschließend wird das System für die Verabreichung zusammengebaut: Über zwei Schläuche, die jeweils an eine 20 Milliliter Spritze mit sterilem Wasser angehängt sind, werden die Mikrosphären im Acrylbehälter in Suspension gesetzt. Um diese Suspension und eine langsame Injektion der Kügelchen zu gewährleisten, wird das gesamte sterile Wasser in 0,25 bis 0,5 Milliliter Schüben pulsatil abgegeben. Ein weiterer Schlauch führt vom Acrylbehälter über einen Femoralkatheter in die Leber des Patienten.



Abbildung 10 SIR-Spheres Applikationssystem mit Mikrosphären Suspension (gekrümmter Pfeil) im geschirmten Behälter (schwarzer gerader Pfeil) und Dreizehnhahn zur abwechselnder Injektion der Sphären und des Kontrastmittels [24]

Die Geschwindigkeit der Injektion sollte 5 Milliliter pro Minute nicht überschreiten, damit ein Rückfluss in der Leberarterie und anschließend in anderen Gefäßen, die zu anderen Organen führen (zum Beispiel Magen oder Dünndarm), verhindert werden kann. Die Geschwindigkeit der Injektion wird außerdem an den arteriellen Fluss angepasst. Die gesamte Aktivität in dem Acrylbehälter wird unter fluoroskopischer Kontrolle des Flusses und der Katheterposition verabreicht: Es werden abwechselnd SIR-Spheres-Mikrosphären und Kontrastmittel injiziert.

Der Katheter muss regelmäßig mit sterilem Wasser gespült werden und die Suspension sollte nie zu konzentriert sein, damit eine Agglutination der Mikrosphären und anschließende Verstopfung des Katheters vermieden werden kann. Die Schläuche des Verabreichungssystems sollten immer wieder auf Lecks, Verschlüsse oder Luftblasen überprüft werden.

Die Implantation der SIR-Spheres-Mikrosphären erfolgte bei den Patienten über einen transfemorale Zugang. Die Femoralarterie wird in Seldinger-Technik punktiert und ein 4 French-Cobra-Katheter wird eingeführt. Der Katheter wird über den Truncus coeliacus und die Arteria hepatica propria in die jeweilige Leberarterie vorgeschoben. Der Katheter wird wie in der Szintigraphie mit Tc99mMAA platziert und mit dem aufgebauten Verabreichungssystem angeschlossen [25, 26, 40].

Folgenden Medikamente werden begleitend zur Radioembolisation verabreicht, um die unerwünschten Nebenwirkungen zu minimieren: Kortikosteroide gegen Kapselspannung bei Leberschwellung, Antibiotika gegen Entzündungen und Protonenpumpenhemmer zum Magenschutz. Antiemetika und Opioide werden bei Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen gegeben [11].

2.2 Coiling

Befürchtete Komplikationen von der selektiven internen Radiotherapie sind gastrointestinale und Pankreas Komplikationen. Diese werden durch fehlgeleitete SIR-Spheres-Mikrosphären in Kollateralgefäßen der Leberarterie mit extrahepatischer Versorgung verursacht. Die mit Strahlung beladenen Mikrokügelchen können sich in andere Organe einnisten und durch Embolie bedingte Hypoxie und Radiation zu Entzündung oder Ulzerationen der jeweiligen Strukturen führen [31]. Um direkte Schädigung des Gastrointestinaltrakts zu vermeiden, wird eine Übersichtsangiographie durchgeführt und Gefäße mit extrahepatischem Abstrom und erkennbarem Rückfluss können gecoint werden. Zur Darstellung der kleinen und akzessorischen Gefäße der arteriellen Leberversorgung und zur Feststellung eines potentiellen Refluxes, der durch therapieinduziertem Spasmus, Ischämie oder Stase entstehen kann, empfehlen Liu et al. eine supraphysiologische Flussdynamik durch beschleunigte Kontrastmittelinjektion [39].

Zum Coiling werden in den meisten Fällen, und bei der SIRT im Institut der klinischen Radiologie der LMU, aus rostfreiem Platin bestehende röntgendichte Embolisationsspiralen

mit einer Größe von 1 bis 20 Millimeter verwendet. Diese „push coils“ werden durch Herausschieben aus dem Katheter mittels Führungsdraht im zu verschließenden Gefäß freigesetzt und führen durch Hämostase zu einer Thrombozytenaggregation und so zum Verschluss der Arterie. Diese Spiralen sind mit Baumwolle und Kunstfasern beschichtet, welches die Thrombogenität der Coils erhöht. Es existieren verschiedene andere Systeme zur Okklusion der Gefäße [47-49].

2.2.1 Coilverschluss der Arteria gastroduodenalis

Das größte extrahepatische Gefäß ist die Arteria gastroduodenalis (GDA) und versorgt in der Regel mit verschiedenen Abgängen Dünndarm, Pankreas und Magen. Eine Übersichtsangiographie dieses Gefäßes muss durchgeführt werden, um wichtige Gefäßvarianten zu identifizieren (eine Arteria cystica oder eine akzessorische rechte Leberarterie aus der GDA) und eine Flussverbindung zwischen Leber und GDA zu erkennen. Bei hoher Risikoeinschätzung für die durch die GDA versorgende Strukturen bei der Radioembolisation, kann die GDA mittels Coilverschluss embolisiert werden. Die Literatur empfiehlt systematisches Coilen der GDA [39, 40].



Abbildung 11 GDA Angiographie vor und nach Coilverschluss [2]

2.2.2 Coilverschluss der Arteria gastrica dextra

Das nächste wichtige Gefäß, das zur Risikominderung der Nebenwirkungen gecoylt werden kann, ist die Arteria gastrica dextra (RGA), die gewöhnlich ihren Ursprung an jeder Stelle der Leberarterie haben kann. In den meisten Fällen anastomosiert die RGA mit der Arteria gastrica sinistra, sodass die Kathetersondierung der RGA auch retrograd über die Arteria gastrica sinistra erfolgen kann, falls es anterograd nicht möglich ist [50].

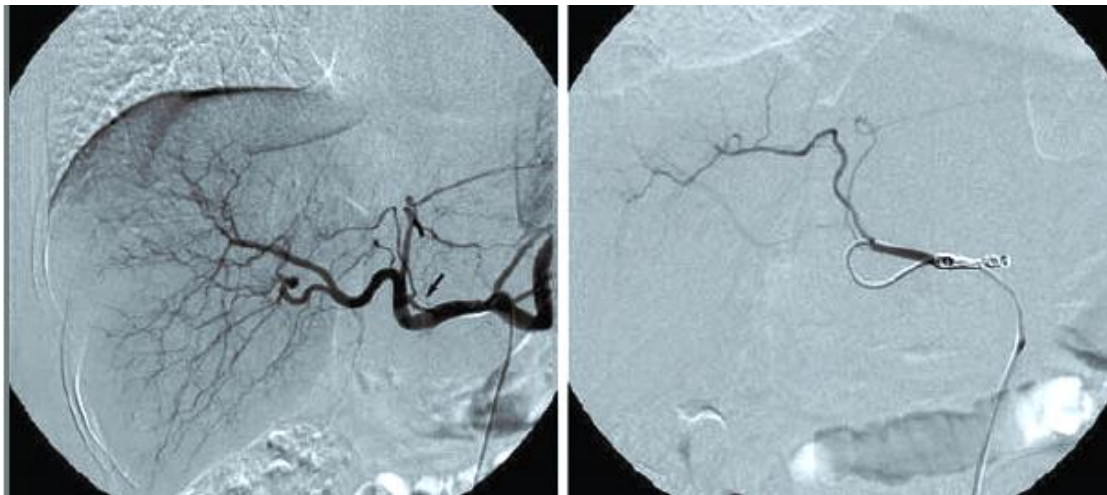


Abbildung 12 RGA Angiographie mit gewöhnlichem Ursprung vor und nach Coilverschluss [50]

2.2.3 Coilverschluss der Arteria cystica

Die Arteria cystica entspringt gewöhnlich aus der rechten Leberarterie, doch viele andere Ursprünge sind möglich (linke Leberarterie, Arteria hepatica communis, GDA oder akzessorische rechte Leberarterien). Sie versorgt die Gallenblase, die oft auch eine zusätzliche Blutversorgung aus anderen Gefäßen erhält, beispielsweise aus Ästen der GDA. Die beste Katheterposition für die Verabreichung der SIR-Spheres-Mikrosphären ist distal des Abgangs der Arteria cystica von der rechten Leberarterie, doch dies gelingt nicht immer: Die Arteria cystica entspringt bei vielen Patienten an der Bifurkation der rechten Leberarterie in anteriore und posteriore Segmentgefäße. In diesen Fällen kann die Arteria cystica gecoylt werden, jedoch mit einem Risiko an ischämischen Cholezystitis.

Zusammenfassend sollte das Coiling der Arterie cystica vermieden werden, wenn die Gallenblase hauptsächlich aus dieser Arterie versorgt wird, da das Risiko für eine ischämische Cholezystitis einer radiationsinduzierten Cholezystitis überwiegen würde [8, 51, 52].



Abbildung 13 Angiographie der rechten Leberarterie mit Ursprung der Arterie cystica vor der Abzweigung von Segment versorgende Gefäße und selektive Angiographie der Arteria cystica mit Bestätigung der Gallenblasenversorgung [51]

2.3 Radioembolisation ohne Coilverschluss

Die selektive interne Radiotherapie ohne Coilverschluss erfolgt nach gleichen Auswahlverfahren und Voruntersuchungen, nur dass keine Gefäße für den Schutz von fehlgeleiteten Mikrosphären verschlossen werden. In der Angiographie und Szintigraphie mit Tc99mMAA wird sorgfältig auf Rückflüsse, extrahepatisch leitende Gefäße oder extrahepatische Anreicherung von Tc99mMAA-Teilchen geachtet und eine distale Katheterposition (distal aller extrahepatisch führenden Abgänge) angestrebt. Wenn keine Risiken erkannt werden, wird zur Verabreichung der Kügelchen der Katheter wie in der Szintigraphie Voruntersuchung platziert. Die SIR-Spheres-Mikrosphären werden wie in 2.1.4 beschrieben, verabreicht: Es werden abwechselnd die Sphären und Kontrastmittel injiziert, um den Fluss und die Katheterposition zu überwachen. Die Geschwindigkeit der Injektion wird an den Fluss angepasst.

2.4 Komplikationen nach der SIRT

Die SIRT ist im Allgemeinen ein gut verträgliches Therapieverfahren, wenn die Patientenauswahl, die Indikationsstellung, die Voruntersuchungen und die präzise Verabreichung der Mikrosphären erfolgreich durchgeführt werden. Möglich auftretende Komplikationen können in 3 Gruppen eingeteilt werden: Als erstes das Postradioembolisationssyndrom, gekennzeichnet durch Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie und Kachexie; anschließend die extrahepatischen Komplikationen, die Strahlenpneumonitis, Strahlendermatitis und gastrointestinale Komplikationen beinhalten; als Letztes die intrahepatischen Komplikationen die hepatische

Funktionsstörungen und biliäre Nebenwirkungen (Strahlencholezystitis, Abszess) umfassen [53, 54].

2.4.1 Postradioembolisationssyndrom

Patienten erleiden ziemlich oft nach einer durchgeführten Radioembolisation mit Yttrium-90-Mikrosphären ein Postradioembolisationssyndrom, bestehend aus folgenden klinischen Symptomen: Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Fieber, Schmerzen, Anorexie und Kachexie. Eine stationäre Behandlung ist normalerweise nicht erforderlich. Diese Symptome können vom Tag der Therapie bis zu ein, zwei Wochen nach der Radioembolisation andauern. Vor allem Müdigkeit und Übelkeit können noch mehrere Wochen nach der SIRT als Beschwerden bei den Patienten vorhanden sein [54]. Die Ursache dieser Symptome können die innere Bestrahlung und der Embolisierungseffekt durch die Yttrium-90-Mikrosphären sein. Das Fieber, das nicht notwendigerweise ein Zeichen einer Infektion ist, lässt sich auch durch die Mikroembolisation der Gefäße erklären: Wegen der Tumorlyse werden pyretische Faktoren und Akut-Phase-Proteine, wie zum Beispiel CRP und Tumornekrosefaktor freigesetzt und verursachen somit Fieber und Schüttelfrost [41].

Um die Symptome eines Postradioembolisationssyndrom zu lindern oder dessen Auftreten zu verhindern, können Analgetika und Antiemetika den Patienten verschrieben werden [4, 53].

2.4.2 Extrahepatische Komplikationen

2.4.2.1 Gastrointestinale Komplikationen

Die durch Radioembolisation induzierten gastrointestinalen Komplikationen (Gastritis, Duodenitis oder sogar Ulzerationen dieser Organe), sind das Resultat von fehlgeleiteten Mikrosphären in diese Strukturen. Die anatomische Beziehung der Blutversorgung zwischen Magen-Darm-Trakt und Leber ist die Ursache hierfür. Nicht erkannte anatomische Gefäßvarianten, Kollateralblutflüsse und Wechsel der Flußdynamik während der Verabreichung begünstigen die am falschen Zielort ankommenden Yttrium-90-Sphären. Bei Patienten mit dieser Komplikation können folgende Symptome auftreten: starke abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust und bei blutenden Ulcera auch Anämie und Hämatoemesis. Für die Diagnose ist eine Gastroskopie mit Biopsie notwendig. Bei den entnommenen Biopsie Proben erkennt man mikroskopisch Zeichen einer akuten Entzündung,

gegebenenfalls eines Ulcus und Fremdkörper, die als SIR-Spheres-Mikrosphären identifiziert werden können [55-58].

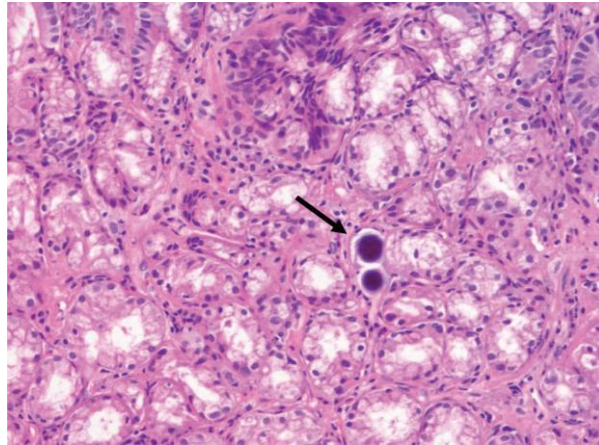


Abbildung 14 90Yttrium Mikrokügelchen in den Gefäßen eines duodenalen Ulcus [56]

Zwei unterschiedliche Mechanismen können als Erklärung für die Gewebeschädigung in Frage kommen. Die Erste ist die toxische Wirkung der in den Mikrosphären enthaltenen Strahlung und die Zweite, die Gewebeischämie durch die Mikroembolisation der Arterien des Magens, Pankreas und Darms durch die SIR-Spheres Mikrosphären [58, 59]. Ein Experiment an Schweinen mit Mikrosphären ohne den Beta-Strahler Yttrium-90 zeigte, dass die toxische Wirkung der Strahlung eher die Ursache für die gastrointestinale Entzündung und Ulzerationen sei: Es wurden viele Mikrosphären in der Arteria hepatica der Schweine injiziert, ohne Kollateralgefäße zu verschließen. Die Mikrosphären wurden in der Submukosa des Magens und des Duodenums wiedergefunden, ohne dass mikroskopische Verletzungen vorhanden waren [60]. Gegen die Strahlungs-Theorie spricht auch, dass die Symptome bei den Patienten, die diese Komplikationen erleiden, mehrere Tage bis mehrere Monaten nach der Radioembolisation auftreten: Yttrium-90 hat jedoch eine Halbwertszeit von ungefähr 2,5 Tagen und die kontinuierliche Strahlenemission dauert etwa 14 Tage an [57].

Als Therapie werden Protonenpumpenhemmer in Maximaldosis verabreicht, doch Radiations-induzierte Gastritis, Duodenitis oder Ulzerationen sprechen viel weniger auf diese Therapie an, als welche die durch andere Ethnologien verursacht werden. Bei therapierefraktären Entzündungen und Geschwüren kann ein chirurgischer Eingriff erforderlich sein [55, 56, 61].

Um die gastrointestinalen Komplikationen zu verhindern oder zu minimisieren, müssen Voruntersuchungen durchgeführt werden: Als Erstes wird eine umfassende Angiographie

gemacht, um Gefäßvariationen der Leber und Arterien, die zu extrahepatischen Organen (hier Magen und Duodenum) führen, zu identifizieren. Die Arteria gastroduodenale, die Arteria gastrica dextra sowie andere Gefäße, die zu fehlgeleitete SIR-Spheres Mikrosphären führen können, werden gecoilt.

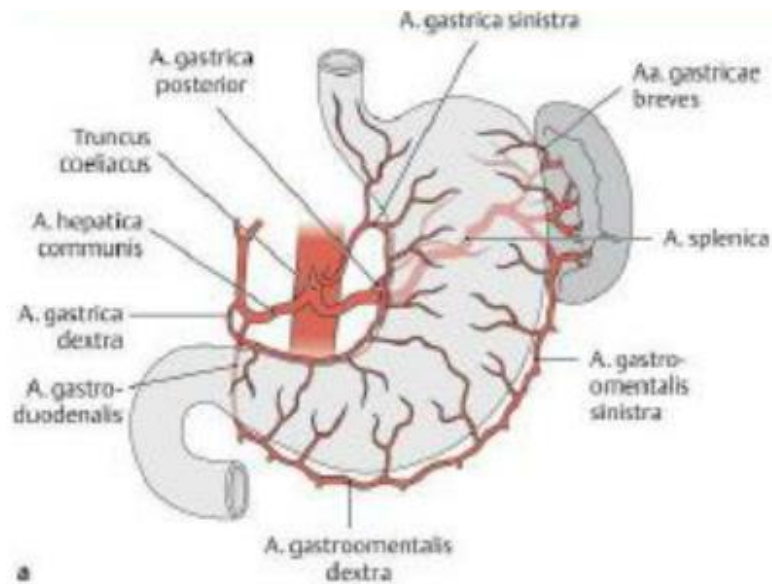


Abbildung 15 Arterielle Gefäßversorgung des Magens [4]

Es wird anschließend eine nuklearmedizinische Szintigraphie mit Technetium99 markierten, makroaggregierten Albumin (Tc99mMAA) durchgeführt, um im Gastrointestinaltrakt abgeleitete Mikrosphären erkennen zu können. Wenn diese Vorbehandlung auf die SIRT sorgfältig gemacht werden, lässt sich das Risiko für gastrointestinale Komplikationen für die Patienten stark reduzieren [58, 60, 62].

2.4.2.2 Pankreatitis

Wenn sich Yttrium-90-Mikrokügelchen fälschlicherweise in die Gefäße des Pankreas verteilen, kann eine strahlungsinduzierte Pankreatitis entstehen. Diese ist für Patienten sehr schmerzhaft und kann zu einem längeren Krankenhausaufenthalt, einer Ernährungsumstellung beziehungsweise Einschränkung und gegebenenfalls auch zu einer parenteralen Ernährung führen. Auch in diesem Fall sind die Voruntersuchung essentiell (Angiographie, Technetium99 markierten makroaggregierten Albumin), um Abstrom in der Bauchspeicheldrüse zu identifizieren und zu verhindern [63].

2.4.2.3 Strahlenpneumonitis

Große arteriovenöse Shunts vermindern die Wirksamkeit der Radioembolisation und steigern Nebenwirkungen sowie die systemische Toxizität. Angiographisch sind bei Patienten mit Lebermalignomen solche arteriovenösen Verbindungen in 31% der Fälle vorhanden und identifizierbar [39]. Dadurch kann eine bestimmte Anzahl an Mikrosphären in die Lunge geleitet werden und nicht wie vorgesehen in das Tumorkapillarnetz. Doch das Lungengewebe ist sehr anfällig für Strahlenschäden und eine Strahlenpneumonitis kann die Folge sein.

Aufgrund dessen wird in der Literatur eine Lungendosis von weniger als 30 Gray pro Behandlung und weniger als 50 Gray für wiederholte Behandlungen empfohlen [64]. Klinische Merkmale bei den Patienten sind Dyspnoe, trockener Husten und eine milde restriktive Störung der Lunge, ohne jegliche symptomatische oder mikrobiologische Zeichen einer Infektion. Die Gabe von Breitspektrum Antibiotika zeigt keine Besserung bei den Patienten, nur Kortikosteroide werden als Behandlung verwendet und können die Entzündung lindern [65, 66]. In der Studie von Leung et al. zeigt sich, dass Patienten mit einem erhöhten hepato-pulmonalen Shunt (über 13%) eine Strahlenpneumonitis erleiden können, wohingegen bei keinem der Patienten mit einem Shunt unter 13% diese Komplikation auftritt [65].

Um das Risiko für eine Strahlenpneumonitis zu mindern und das Ausmaß des eventuell vorhandenen hepato-pulmonalen Shunts zu berechnen, wird bei der Voruntersuchung eine Szintigraphie mit Technetium 99 markierten, makroaggregierten Albumin durchgeführt (siehe 2.1.3.4).

2.4.2.4 Strahlendermatitis

Fehlgeleitete SIR-Spheres-Mikrosphären in der hepatischen falciformen Arterie können zu lokalisierten, periumbilikalen Brennen, Schmerzen und Hautirritationen (Dermatitis) führen [67, 68]. Die falciforme Arterie entsteht am häufigsten als kleine Endabzweigung der Arteria hepatica propria oder sinister, verläuft weiter durch das Ligamentum falciforme der Leber, verteilt sich um den Nabel und anastomosiert mit epigastrischen Gefäßen [69]. Durch den besonderen Verlauf dieser Arterie und dessen Verbindung mit Gefäßen der unteren Bauchwand, kommt es zur lokalisierten Dermatitis. Eine falciforme Arterie wird in 67% der postmortem Sektionen festgestellt [70]. Aufgrund der verschiedenen Variationen und der langsamen Flussgeschwindigkeit in den terminalen Ästen der Arterie kommt es zu einer Nichtvisualisierung des Gefäßes in der frühen arteriellen Phase der Angiographie. Die extrahepatische Ablagerung von Tc99mMAA in der abdominalen Wand bei der

Szintigraphie, ist hinweisend auf eine falciforme Arterie und sollte eventuell verschlossen werden [68].

2.4.3 Intrahepatische Komplikationen

2.4.3.1 Biliäre Komplikationen

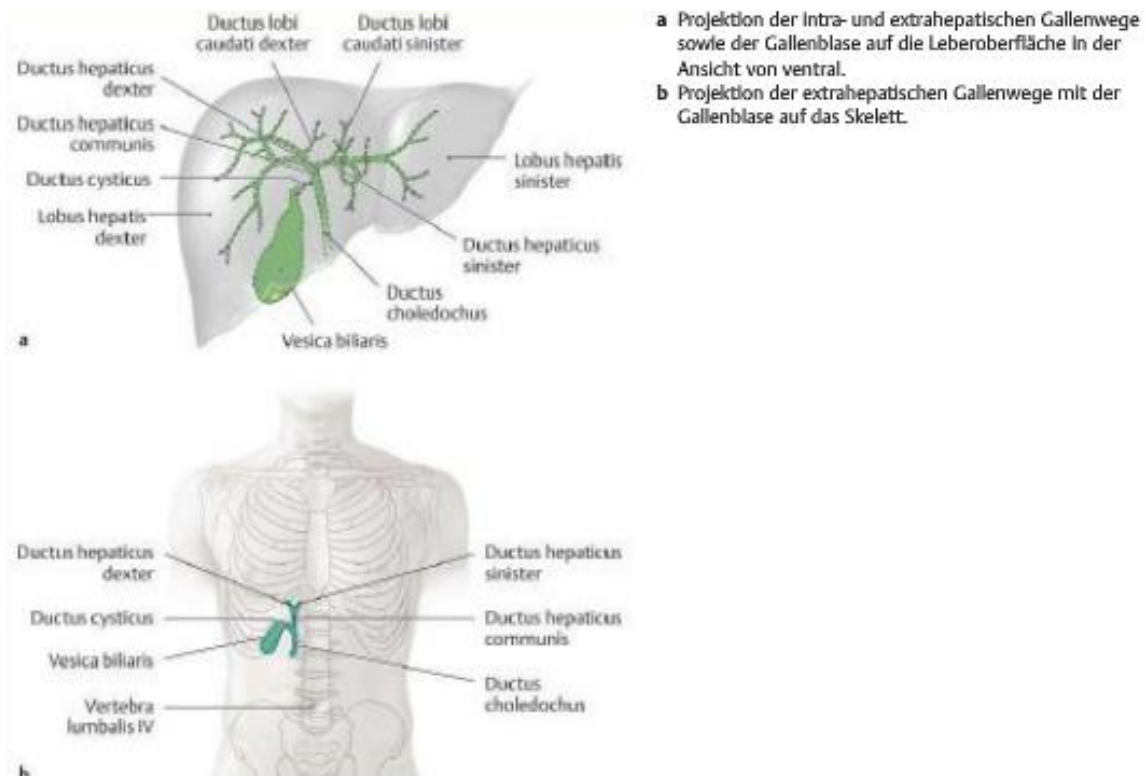


Abbildung 16 Intra- und extrahepatische Gallenwege mit Gallenblase [4]

In der Studie von Atassi et al. wurden die biliären Komplikationen in einem Kollektiv von 327 Patienten, bei denen eine Radioembolisation durchgeführt wurde, beurteilt. Nach drei Monaten wurden mit Hilfe einer Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) Aufnahmen gemacht und bei 33 Patienten folgende Befunde festgestellt: Es wurden bei 17 Patienten eine biliäre Nekrose, bei 3 Patienten ein Biliom, bei 2 Patienten eine Cholezystitis, bei 6 Patienten eine Erweiterung der Gallenblasenwand, bei 3 Patienten ein Riss in der Gallenblasenwand, bei einem Patient ein Abszess und bei 8 Patienten biliäre Strikturen gesehen [71]. Die Gallengänge verfügen über keine duale Blutversorgung und werden ausschließlich über den peribiliären Plexus, der aus Ästen der Leberarterien und der Arteria cystica entsteht, versorgt. Daher kann es durch die

radioaktiven Mikrokügelchen zur Ischämie (bis zur Nekrose) und Strahlenschäden kommen [63, 71]. Die Gallenblase wird über die Arteria cystica versorgt. Eine Identifizierung der Arterie in der Angiographie und die Verabreichung der Sir-Spheres distal seiner Herkunft können das Risiko für eine biliäre Komplikation mindern. Wenn eine distale Verabreichung nicht möglich ist und ein Blutfluss in der Arteria cystica zu erkennen ist, muss an eine Embolisation des Gefäßes gedacht werden [72]. Die biliären Komplikationen verursachen in den meisten Fällen keine Beschwerden, können aber zu kolikartigen Schmerzen im oberen rechten Quadrant des Abdomen führen. Bei Abszessen kann eine Drainage und Antibiotikagabe nötig sein [53]. Die Therapie bei strahlungsinduzierter Cholezystitis beruht auf einer ausreichende Hydratation und Ernährung sowie Antibiotika- und Schmerzmittelgabe. Wenn sich die Beschwerden nicht bessern muss ein operativer Angriff (Cholezystektomie) in Erwägung gezogen werden [72].

2.4.3.2 Strahlenhepatitis

Die Strahlenhepatitis oder auch „radioembolization induced liver disease“ (REILD) genannt, ist das Resultat einer zu hohen Strahlenexposition des normalen Leberparenchyms, in Folge einer Radioembolisation. Dadurch entwickeln die Patienten vier bis acht Wochen nach Therapie Gelbsucht und Aszites. Es wird empfohlen ein bis zwei Monate nach der SIRT ein Follow-up mit Laboruntersuchungen durchzuführen [73].

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wird die Strahlenhepatitis als Komplikation in der Auswertung nicht miteinbezogen, da es sich dabei um eine direkte Nebenwirkung der Strahlung auf die Leber durch die SIRT handelt und durch Coiling nicht beeinflussbar ist.

2.5 Studiendesign

Das retrospektiv untersuchte Patientenkollektiv besteht aus insgesamt 301 Patienten, die zwischen März 2009 und April 2012 im Institut für klinische Radiologie im Klinikum Großhadern (Abteilung Röntgen A) eine oder mehrere Radioembolisation erhalten haben.

	Männliche Patienten	Weibliche Patienten	Patienten Gesamt
Anzahl	180	121	301
Prozentzahl (%)	59,8	40,2	100
Durchschnittliches Alter (Jahre)	63,1	61,1	62,4

Tabelle 4 Geschlecht und Alter des gesamten Patientenkollektivs

Die 301 Patienten, 180 Männer und 121 Frauen, waren zum Zeitpunkt ihrer Behandlung zwischen 31 und 84 Jahre alt, mit einem Durchschnittsalter von 62,4 Jahren.

Auswahlkriterien der Patienten für die Radioembolisation wurden im Teil 2.1.3 besprochen.

Anzahl der SIRTs pro Patient	Anzahl der Patienten	Prozentzahl (%)
1	185	61,3
2	109	36,4
3	6	2,0
4	1	0,3

Tabelle 5 Anzahl der SIRTs pro Patient im gesamten Kollektiv

Die Patienten erhielten zwischen einer und vier Radioembolisationen, die Mehrheit (185 Patienten) nur eine. Im Durchschnitt erhielt jeder Patienten 1,43 Radioembolisationen.

Primärtumor	Anzahl der Patienten	Prozentzahl (%)
Mamma Karzinom	26	8,6
Oberer Magen-Darm-Trakt Tumor und Pankreas Karzinom	23	7,6
Kolorektales Karzinom	87	28,9
HCC	42	14,0
CCC	32	10,6
Neuroendokriner Tumor	43	14,3
Anderer Karzinom	48	15,9

Tabelle 6 Primärtumor im gesamten Patientenkollektiv

Etwa bei der Hälfte der Patienten mit kolorektalem Karzinom treten Lebermetastasen auf und repräsentieren deren Haupttodesursache. Anders als bei anderen primären Tumoren, sind Metastasen beim kolorektalen Karzinom größtenteils in der Leber lokalisiert [16]. In diesem Patientenkollektiv haben 28,9% der Patienten ein kolorektales Karzinom als Primärerkrankung. Der Anteil an Patienten mit Primärtumor in der Leber (HCC) beträgt 14 %.

Die Gruppe „oberer Magen-Darm-Trakt und Pankreas Karzinom“ beinhaltet Patienten mit folgenden primären Tumoren: Ein Patient mit einem Duodenum Karzinom, einer mit einem Ileum Karzinom, ein anderer mit einem Ösophagus Karzinom, fünf weitere Patienten mit Magen Karzinomen und die letzten 15 mit Pankreas Karzinomen.

Das Kollektiv „andere Karzinome“ schließt Patienten mit diesen Primären ein: Aderhautmelanom, malignes Melanom, Chondrosarkom, Mundhöhlen-, Bronchial-, Schilddrüsen-, Urothel-, Thymus-, Hoden-, Prostata-, Ovarial- und Endometriumkarzinom.

	Kein Gefäßcoiling	Mit Gefäßcoiling	Gesamt	Fehlende Werte
Anzahl der SIRTs	186	214	400	27
Prozentzahl (%)	46,5	53,5	100	

Tabelle 7 Verteilung der Patienten in den zwei Gruppen: SIRTs mit und ohne Gefäßcoiling

Diese 301 Patienten erhielten zusammen insgesamt 427 Radioembolisationen. Manche Patienten wurden bei der ersten Radioembolisation zum Schutz vor fehlgeleiteten Mikrosphären gecoilt und die nächste nach mehreren Wochen folgende SIRT wurde ohne Coilverschlüsse durchgeführt: Bei diesen Patienten wurde die zweite SIRT als Radioembolisation ohne Coilverschluss gewertet, da es nach dieser Zeit zu Revaskularisierung kommen kann oder eine Kollateralblutversorgung entstehen kann.

2.5.1 Gruppe 1: Patienten ohne Schutzverschluss

Bei den Radioembolisationen ohne Gefäßcoiling wurden entweder keine Gefäße gecoilt oder ausschließlich die Arteria cystica: Die Arterie cystica versorgt einzig und allein die

Gallenblase und der Verschluss dieser Arterie hat nur einen Einfluss auf die Cholezystitis. Außerdem kann der Verschluss der Arteria cystica auch zur Ischämie bedingte Cholezystitis führen. In dieser Doktorarbeit werden die gastrointestinalen und allgemeinen Komplikationen untersucht.

	Männliche Patienten	Weibliche Patienten	Patienten Gesamt
Anzahl	78	50	128
Prozentzahl (%)	60,9	39,1	100
Durchschnittliches Alter (Jahre)	62,9	61,5	62,4

Tabelle 8 Geschlecht und Alter der Patienten ohne Schutzverschluss bei der Radioembolisation

Es sind 128 Patienten, die keinen arteriellen Schutzverschluss bei der Radioembolisation bekommen haben, davon 78 Männer und 50 Frauen. Zum Zeitpunkt der Therapie befand sich ihr Alter zwischen 37 und 82 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 62,4 Jahren.

Die primäre Tumorerkrankung der Patienten in der Gruppe ohne Coilverschluss wird in der folgenden Tabelle beschrieben:

Primärtumor	Anzahl der Patienten	Prozentzahl (%)
<i>Mamma Karzinom</i>	12	9,4
<i>Oberer Magen-Darm-Trakt Tumor und Pankreas Karzinom</i>	7	5,5
<i>Kolorektales Karzinom</i>	35	27,3
<i>HCC</i>	20	15,6
<i>CCC</i>	17	13,3
<i>Neuroendokrine Tumor</i>	18	14,1
<i>Anderer Karzinom</i>	19	14,9

Tabelle 9 Primärtumor der Patienten ohne Schutzverschluss bei der Radioembolisation

2.5.2 Gruppe 2 Patienten mit Schutzverschluss

Bei den Radioembolisationen mit Gefäßcoiling wurden mehrere oder einzelne Gefäße bei den Patienten gecoint: GDA, Arteria gastrica dextra oder kleine aberrante Gefäße.

	Männliche Patienten	Weibliche Patienten	Patienten Gesamt
<i>Anzahl</i>	118	86	204
<i>Prozentzahl (%)</i>	57,8	42,2	100
<i>Durchschnittliches Alter (Jahre)</i>	62,9	60,4	62,0

Tabelle 10 Geschlecht und Alter der Patienten mit Schutzverschluss bei der Radioembolisation

Es sind 204 Patienten, die einen arteriellen Schutzverschluss bei der Radioembolisation bekommen haben, davon 118 Männer und 86 Frauen. Zum Zeitpunkt der Therapie befand sich ihr Alter zwischen 31 und 84 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 62,0 Jahren.

Die Patienten erhielten zwischen einer und vier Radioembolisation, 68,1% (139 Patienten) nur eine. Im Durchschnitt erhielt jeder Patienten 1,34 Radioembolisationen.

Die primäre Tumorerkrankung der Patienten in der Gruppe mit Coilverschluss wird in der folgenden Tabelle beschrieben:

Primärtumor	Anzahl der Patienten	Prozentzahl (%)
<i>Mamma Karzinom</i>	18	8,8
<i>Oberer Magen-Darm-Trakt</i>		
<i>Tumore und Pankreas</i>	17	8,3
<i>Karzinome</i>		
<i>Unterer Magen-Darm-Trakt</i>		
<i>Karzinome</i>	61	29,9
<i>HCC</i>	28	13,7
<i>CCC</i>	17	8,3
<i>Neuroendokrine Tumore</i>	28	13,7
<i>Andere Karzinom</i>	35	17,2

Tabelle 11 Primärtumor der Patienten mit Schutzverschluss bei der Radioembolisation

3 Ergebnisse

3.1 Komplikationen in der Patientengruppe 1 und 2 im Vergleich

3.1.1 Postradioembolisationssyndrom

3.1.1.1 Fieber

Bei 280 Patientenakten konnte analysiert werden, ob Fieber nach der Radioembolisation aufgetreten ist oder nicht. In der Gruppe ohne Gefäßcoiling waren 110 Patienten, davon 67 Männer und 43 Frauen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 37 und 82 Jahre alt waren, mit einem Durchschnittsalter von 62,6. Die Gruppe mit Gefäßcoiling repräsentiert 170 Patienten, davon 101 Männer und 69 Frauen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 31 und 84 Jahre alt waren, mit einem Durchschnittsalter von 62,6.

	Männliche Patienten	Weibliche Patienten	Patienten Gesamt	Durchschnitt liches Alter (Jahre)
<i>Patienten ohne Gefäßcoiling</i>	67	43	110	62,6
<i>Patienten mit Gefäßcoiling</i>	101	69	170	62,6

Tabelle 12 Alter und Geschlecht der Patienten mit und ohne Fieber nach der Radioembolisation

Die Primärtumor Einteilung der Patienten in den jeweiligen Gruppen mit und ohne Gefäßverschluss und in Abhängigkeit vom Auftreten von Fieber wird in folgender Tabelle beschrieben:

Primärtumor	Patienten ohne Gefäßcoiling ohne Fieber	Patienten ohne Gefäßcoiling mit Fieber	Patienten mit Gefäßcoiling ohne Fieber	Patienten mit Gefäßcoiling mit Fieber
Mamma Karzinom	7	3	13	2
Oberer Magen-Darm-Trakt Tumore und Pankreas Karzinome	4	1	12	4
Unterer Magen-Darm-Trakt Karzinome	25	7	37	10
HCC	20	1	25	2
CCC	11	1	12	3
Neuroendokrine Tumore	14	0	18	4
Andere Karzinom	16	2	20	6

Tabelle 13 Primärtumor der Patienten mit und ohne Fieber nach der Radioembolisation

Von insgesamt 331 SIRTs trat Fieber in der Gruppe mit Coilverschluss bei 33 Therapien auf und in der Gruppe ohne Coilverschluss bei nur 15.

	Kein Gefäßcoiling	Gefäßcoiling
Anzahl der SIRTs ohne Fieber	139	144
Prozentzahl	90,3%	81,4%
Anzahl der SIRTs mit Fieber	15	33
Prozentzahl	9,7%	18,6%
Gesamt Anzahl/Prozentzahl	154/100%	177/100%

Tabelle 14 Auftreten von Fieber beim coilen oder nicht coilen bei der Radioembolisation

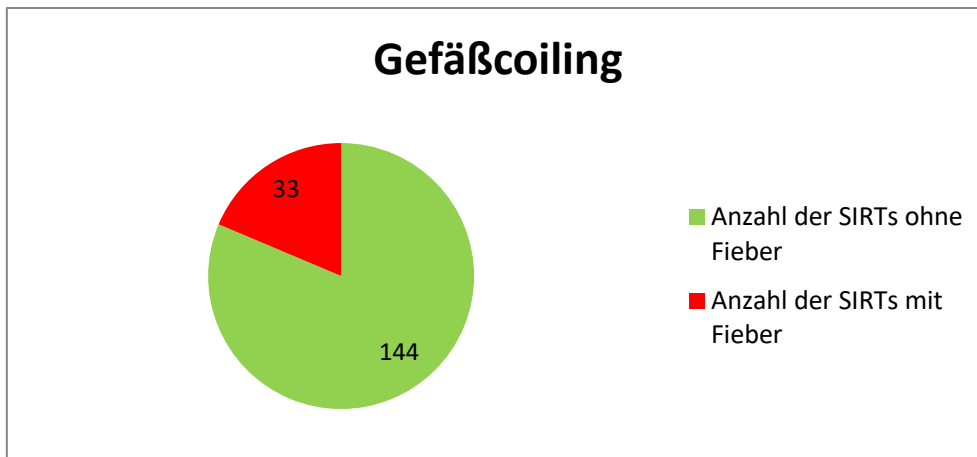


Abbildung 17 Verteilung der SIRTs mit und ohne Fieber bei vorhandenem Gefäßcoiling

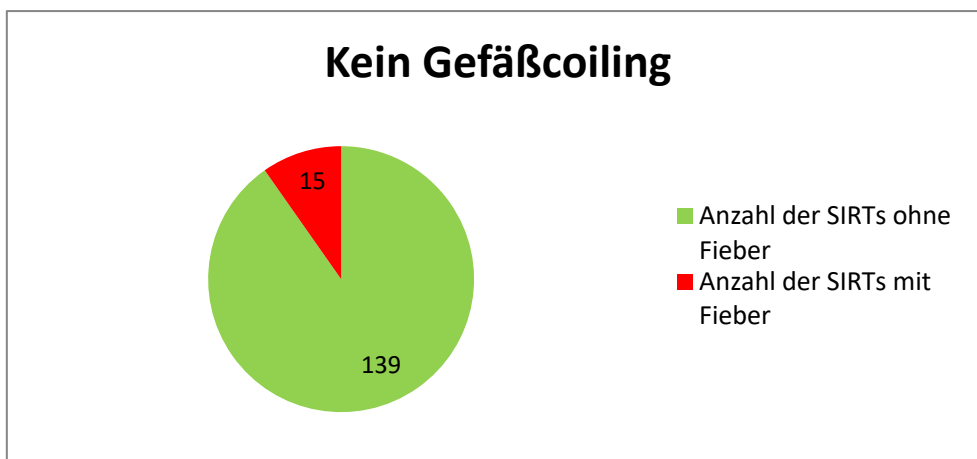


Abbildung 18 Verteilung der SIRTs mit und ohne Fieber bei fehlendem Gefäßcoiling

Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ liegt der p-Wert mit der Berechnung nach Fishers exaktem Test bei 0,028. Dies bedeutet eine statistisch signifikante Abnahme des Auftretens von Fieber bei nicht Coilen der GDA oder anderer aberranter Gefäße (siehe 3.1.4).

3.1.1.2 Erbrechen

Bei 278 Patientenakten konnte analysiert werden ob Erbrechen nach der Radioembolisation aufgetreten ist oder nicht. In der Gruppe ohne Gefäßcoiling waren 110 Patienten, davon 67 Männer und 43 Frauen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 37 und 82 Jahre alt waren, mit einem Durchschnittsalter von 62,6. Die Gruppe mit Gefäßcoiling repräsentiert 170 Patienten, davon 100 Männer und 68 Frauen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 31 und 84 Jahre alt waren, mit einem Durchschnittsalter von 62,6.

	Männliche Patienten	Weibliche Patienten	Patienten Gesamt	Durchschnittliches Alter (Jahre)
Patienten ohne Gefäßcoiling	67	43	110	62,6
Patienten mit Gefäßcoiling	100	68	168	62,6

Tabelle 15 Alter und Geschlecht der Patienten mit und ohne Erbrechen nach der Radioembolisation

Die Primärtumor Einteilung der Patienten in den jeweiligen Gruppen mit und ohne Gefäßverschluss und in Abhängigkeit vom Auftreten von Erbrechen wird in folgender Tabelle beschrieben:

Primärtumor	Patienten ohne Gefäßcoiling ohne Erbrechen	Patienten ohne Gefäßcoiling mit Erbrechen	Patienten mit Gefäßcoiling ohne Erbrechen	Patienten mit Gefäßcoiling mit Erbrechen
Mamma Karzinom	9	2	11	4
Oberer Magen-Darm- Trakt Tumore und Pankreas Karzinome	4	1	13	1
Unterer Magen-Darm- Trakt Karzinome	30	2	41	6
HCC	20	0	27	0
CCC	11	1	14	1
Neuroendokrine Tumore	14	0	15	6
Andere Karzinom	17	1	24	2

Tabelle 16 Primärtumor der Patienten mit und ohne Erbrechen nach der Radioembolisation

Von insgesamt 329 SIRTs trat Erbrechen in der Gruppe mit Coilverschluss bei 20 Therapien auf und in der Gruppe ohne Coilverschluss bei nur 8.

	Kein Gefäßcoiling	Gefäßcoiling
Anzahl der SIRTs ohne Erbrechen	146	155
Prozentzahl	94,8%	88,6%
Anzahl der SIRTs mit Erbrechen	8	20
Prozentzahl	5,2%	11,4%
Gesamt Anzahl/Prozentzahl	154/100%	175/100%

Tabelle 17 Auftreten von Erbrechen beim coilen oder nicht coilen bei der SIRT

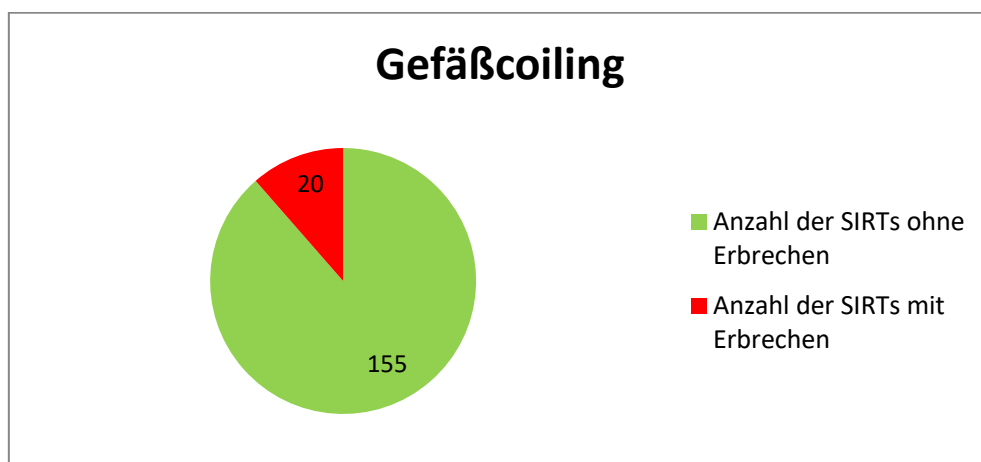


Abbildung 19 Verteilung der SIRTs mit und ohne Erbrechen bei vorhandenem Gefäßcoiling

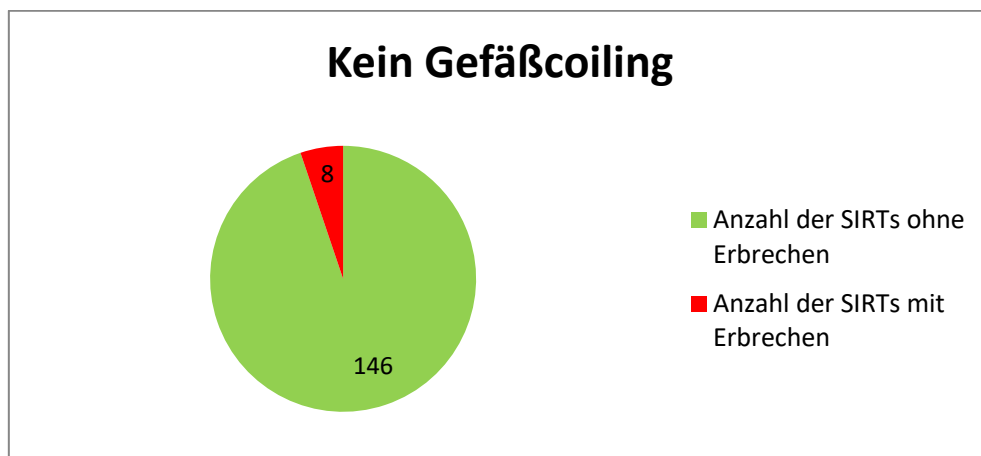


Abbildung 20 Verteilung der SIRTs mit und ohne Erbrechen bei fehlendem Gefäßcoiling

Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ liegt der p-Wert mit der Berechnung nach Fishers exaktem Test bei 0,049. Dies bedeutet eine statistisch signifikante Abnahme des Auftretens von Erbrechen bei nicht coilen der GDA oder anderer aberranter Gefäße (siehe 3.1.4).

3.1.1.3 Übelkeit

Bei 279 Patientenakten konnte analysiert werden ob Übelkeit nach der Radioembolisation aufgetreten ist oder nicht. In der Gruppe ohne Gefäßcoiling waren 109 Patienten, davon 67 Männer und 42 Frauen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 37 und 82 Jahre alt waren, mit einem Durchschnittsalter von 62,5. Die Gruppe mit Gefäßcoiling repräsentiert 170 Patienten, davon 101 Männer und 69 Frauen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 31 und 84 Jahre alt waren, mit einem Durchschnittsalter von 62,6.

	Männliche Patienten	Weibliche Patienten	Patienten Gesamt	Durchschnittlich es Alter (Jahre)
<i>Patienten ohne Gefäßcoiling</i>	67	42	109	62,5
<i>Patienten mit Gefäßcoiling</i>	101	69	170	62,6

Tabelle 18 Alter und Geschlecht der Patienten mit und ohne Übelkeit nach der Radioembolisation

Die Primärtumor Einteilung der Patienten in den jeweiligen Gruppen mit und ohne Gefäßverschluss und in Abhängigkeit vom Auftreten von Übelkeit wird in folgender Tabelle beschrieben:

Primärtumor	Patienten ohne Gefäßcoiling ohne Übelkeit	Patienten ohne Gefäßcoiling mit Übelkeit	Patienten mit Gefäßcoiling ohne Übelkeit	Patienten mit Gefäßcoiling ohne Übelkeit
<i>Mamma Karzinom</i>	9	3	6	9
<i>Oberer Magen-Darm-Trakt Tumore und Pankreas Karzinome</i>	3	2	7	8
<i>Unterer Magen-Darm-Trakt Karzinome</i>	23	10	33	14
<i>HCC</i>	20	0	26	1
<i>CCC</i>	11	1	10	5
<i>Neuroendokrine Tumore</i>	12	3	12	10
<i>Andere Karzinom</i>	16	3	18	9

Tabelle 19 Primärtumor der Patienten mit und ohne Übelkeit nach der Radioembolisation

Von insgesamt 329 SIRTs trat Übelkeit in der Gruppe mit Coilverschluss bei 58 Radioembolisationen auf und in der Gruppe ohne Coilverschluss bei nur 24.

	Kein Gefäßcoiling	Gefäßcoiling
<i>Anzahl der SIRTs ohne Übelkeit</i>	128	119
<i>Prozenzahl</i>	84,2%	67,2%
<i>Anzahl der SIRTs mit Übelkeit</i>	24	58
<i>Prozenzahl</i>	15,8%	32,8%
	152/100%	177/100%

Tabelle 20 Auftreten von Übelkeit beim coilen oder nicht coilen bei der SIRT

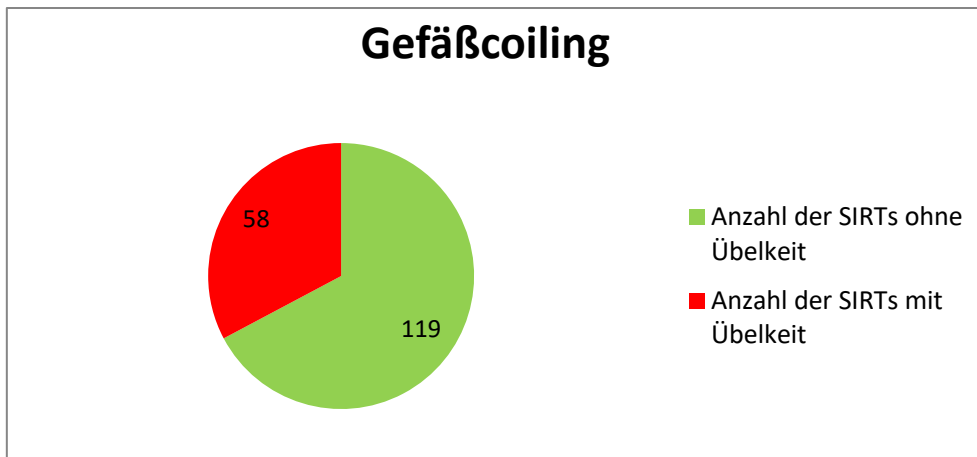


Tabelle 21 Verteilung der SIRTs mit und ohne Übelkeit bei vorhandenem Gefäßcoiling

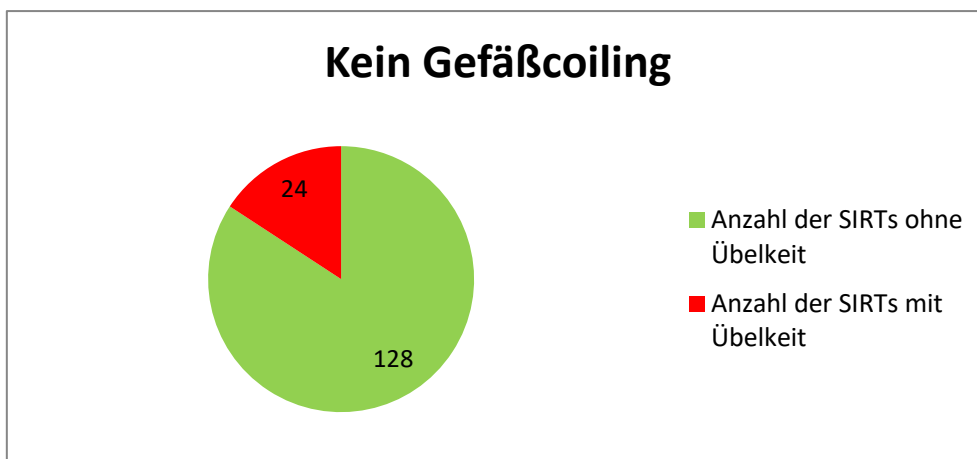


Tabelle 22 Verteilung der SIRTs mit und ohne Übelkeit bei fehlendem Gefäßcoiling

Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ liegt der p-Wert mit der Berechnung nach Fishers exaktem Test bei 0,001. Dies bedeutet eine statistisch signifikante Abnahme des Auftretens von Übelkeit bei nicht coilen der GDA oder anderer aberranter Gefäße (siehe 3.1.4).

3.1.1.4 Schmerzen

Bei 269 Patientenakten konnte analysiert werden ob Schmerzen nach der Radioembolisation aufgetreten sind oder nicht. In der Gruppe ohne Gefäßcoiling waren 105 Patienten, davon 65 Männer und 40 Frauen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 37 und 82 Jahre alt waren, mit einem Durchschnittsalter von 62,9. Die Gruppe mit Gefäßcoiling repräsentiert 164 Patienten, davon 95 Männer und 69 Frauen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 31 und 84 Jahre alt waren, mit einem Durchschnittsalter von 62,6.

	Männliche Patienten	Weibliche Patienten	Patienten Gesamt	Durchschnittliches Alter (Jahre)
Patienten ohne Gefäßcoiling	65	40	105	62,9
Patienten mit Gefäßcoiling	95	69	164	62,6

Tabelle 23 Alter und Geschlecht der Patienten mit und ohne Schmerzen nach der Radioembolisation

Die Primärtumor Einteilung der Patienten in den jeweiligen Gruppen mit und ohne Gefäßverschluss und in Abhängigkeit vom Auftreten von Schmerzen wird in folgender Tabelle beschrieben

Primärtumor	Patienten ohne Gefäßcoiling ohne Schmerzen	Patienten ohne Gefäßcoiling mit Schmerzen	Patienten mit Gefäßcoiling ohne Schmerzen	Patienten mit Gefäßcoiling mit Schmerzen
Mamma Karzinom	3	6	3	11
Oberer Magen- Darm-Trakt Tumore und Pankreas Karzinome	2	2	5	10
Unterer Magen- Darm-Trakt Karzinome	22	10	27	17
HCC	18	3	19	8
CCC	10	2	7	6
Neuroendokrine Tumore	9	6	14	9
Andere Karzinom	12	5	16	10

Tabelle 24 Primärtumor der Patienten mit und ohne Schmerzen nach der Radioembolisation

Von insgesamt 329 SIRTs traten Schmerzen in der Gruppe mit Coilverschluss bei 72 Therapien auf und in der Gruppe ohne Coilverschluss bei nur 38.

	Kein Gefäßcoiling	Gefäßcoiling
Anzahl der SIRTs ohne Schmerzen	109	100
Prozentzahl	74,1%	58,1%
Anzahl der SIRTs mit Schmerzen	38	72
Prozentzahl	25,9%	41,9%
Gesamt Anzahl/Prozentzahl	147/100%	172/100%

Tabelle 25 Auftreten von Schmerzen beim coilen oder nicht coilen bei der SIRT

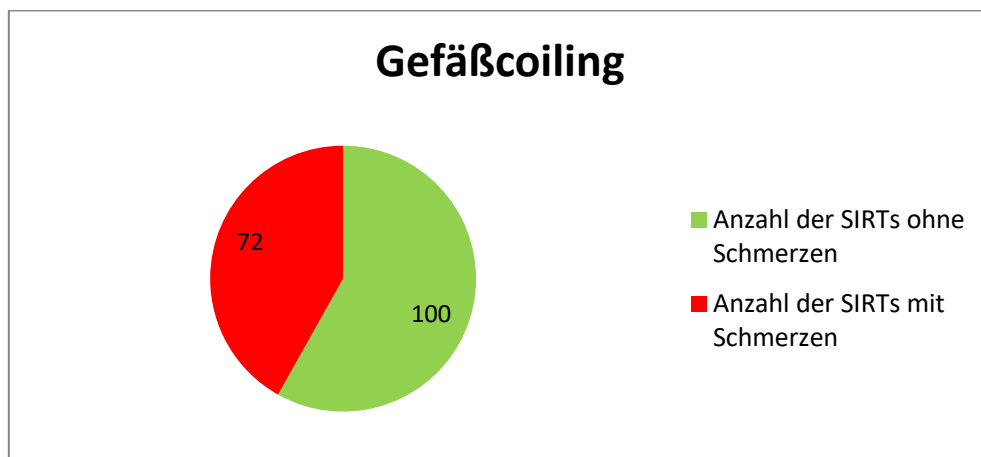


Abbildung 21 Verteilung der SIRTs mit und ohne Schmerzen bei vorhandenem Gefäßcoiling

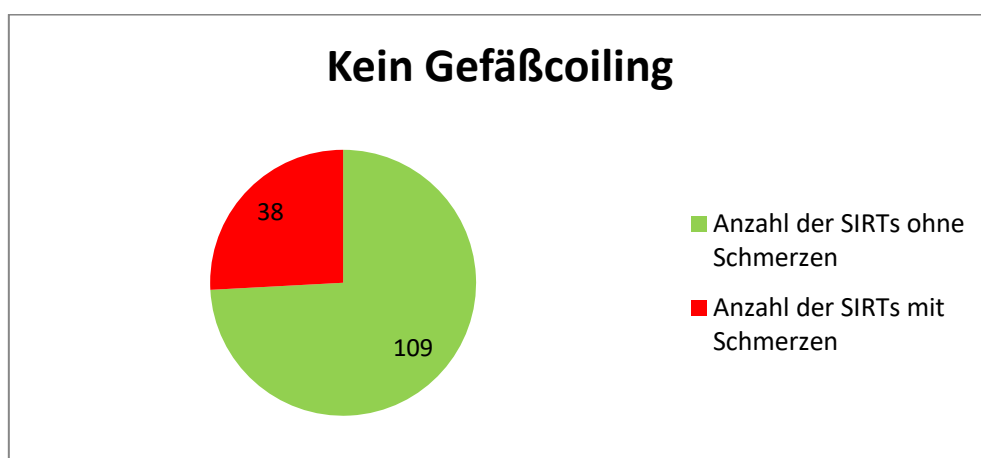


Abbildung 22 Verteilung der SIRTs mit und ohne Schmerzen bei fehlendem Gefäßcoiling

Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ liegt der p-Wert mit der Berechnung nach Fishers exaktem Test bei 0,003. Dies bedeutet eine statistisch signifikante Abnahme des Auftretens von Schmerzen bei nicht coilen der GDA oder anderer aberranter Gefäße (siehe 3.1.4).

3.1.1.5 Abgeschlagenheit

Bei 278 Patientenakten konnte analysiert werden ob Abgeschlagenheit nach der Radioembolisation aufgetreten ist oder nicht. In der Gruppe ohne Gefäßcoiling waren 109 Patienten, davon 67 Männer und 42 Frauen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 37 und 82 Jahre alt waren, mit einem Durchschnittsalter von 64,4. Die Gruppe mit Gefäßcoiling repräsentiert 169 Patienten, davon 100 Männer und 69 Frauen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 31 und 84 Jahre alt waren, mit einem Durchschnittsalter von 62,6.

	Männliche Patienten	Weibliche Patienten	Patienten Gesamt	Durchschnittliche s Alter (Jahre)
<i>Patienten ohne Gefäßcoiling</i>	67	42	109	64,4
<i>Patienten mit Gefäßcoiling</i>	100	69	169	62,6

Tabelle 26 Alter und Geschlecht der Patienten mit und ohne Abgeschlagenheit nach der Radioembolisation

Die Primärtumor Einteilung der Patienten in den jeweiligen Gruppen mit und ohne Gefäßverschluss und in Abhängigkeit vom Auftreten von Abgeschlagenheit wird in folgender Tabelle beschrieben:

Primärtumor	Patienten ohne Gefäßcoiling ohne Abgeschlagenheit	Patienten ohne Gefäßcoiling mit Abgeschlagenheit	Patienten mit Gefäßcoiling ohne Abgeschlagenheit	Patienten mit Gefäßcoiling mit Abgeschlagenheit
Mamma Karzinom	9	1	15	1
Oberer Magen-Darm-Trakt Tumore und Pankreas Karzinome	4	1	14	1
Unterer Magen-Darm-Trakt Karzinome	30	2	45	3
HCC	20	1	26	1
CCC	9	2	14	1
Neuroendokrine Tumore	13	2	19	3
Andere Karzinom	17	0	25	1

Tabelle 27 Primärtumor der Patienten mit und ohne Abgeschlagenheit nach der Radioembolisation

Von insgesamt 328 SIRTs trat Abgeschlagenheit in der Gruppe mit Coilverschluss nach 12 Radioembolisationen auf und in der Gruppe ohne Coilverschluss nach nur 8.

	Kein Gefäßcoiling	Gefäßcoiling
Anzahl der SIRTs ohne Abgeschlagenheit	145	163
Prozentzahl	94,8%	93,1%
Anzahl der SIRTs mit Abgeschlagenheit	8	12
Prozentzahl	5,2%	6,9%
Gesamt Anzahl/Prozentzahl	153/100%	175/100%

Tabelle 28 Auftreten von Abgeschlagenheit beim coilen oder nicht coilen bei der SIRT

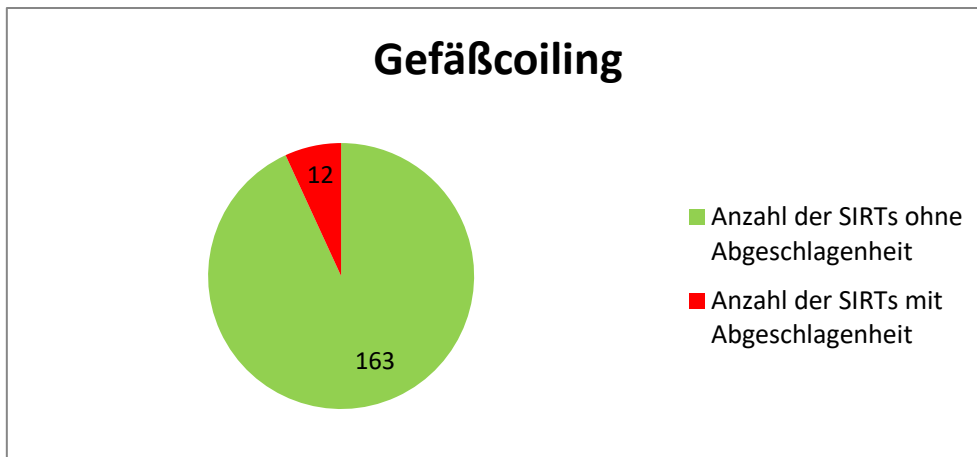


Abbildung 23 Verteilung der SIRTs mit und ohne Abgeschlagenheit bei vorhandenem Gefäßcoiling

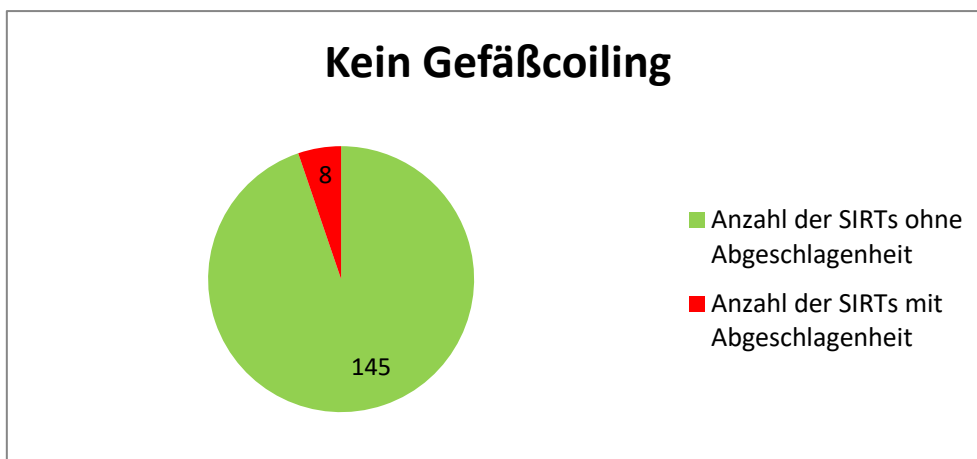


Abbildung 24 Verteilung der SIRTs mit und ohne Abgeschlagenheit bei fehlendem Gefäßcoiling

Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ liegt der p-Wert mit der Berechnung nach Fishers exaktem Test bei 0,646. Dies bedeutet keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Auftreten von Abgeschlagenheit zwischen beiden Vergleichsgruppen nach der Radioembolisation (siehe 3.1.4).

3.1.2 Extrahepatische Komplikationen

3.1.2.1 Gastritis

Bei 176 Patientenakten konnte analysiert werden ob Gastritis nach der Radioembolisation aufgetreten ist oder nicht. In der Gruppe ohne Gefäßcoiling waren 71 Patienten, davon 40 Männer und 31 Frauen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 37 und 82 Jahre alt waren, mit einem Durchschnittsalter von 64,8. Die Gruppe mit Gefäßcoiling repräsentiert 105

Patienten, davon 65 Männer und 40 Frauen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 31 und 84 Jahre alt waren, mit einem Durchschnittsalter von 62,0.

	Männliche Patienten	Weibliche Patienten	Patienten Gesamt	Durchschnittlich es Alter (Jahre)
<i>Patienten ohne Gefäßcoiling</i>	40	31	71	64,8
<i>Patienten mit Gefäßcoiling</i>	65	40	105	62,0

Tabelle 29 Alter und Geschlecht der Patienten mit und ohne Gastritis nach der Radioembolisation

Die Primärtumor Einteilung der Patienten in den jeweiligen Gruppen mit und ohne Gefäßverschluss und in Abhängigkeit vom Auftreten von Gastritis wird in folgender Tabelle beschrieben:

Primärtumor	Patienten ohne Gefäßcoiling ohne Gastritis	Patienten ohne Gefäßcoiling mit Gastritis	Patienten mit Gefäßcoiling ohne Gastritis	Patienten mit Gefäßcoiling mit Gastritis
<i>Mamma Karzinom</i>	7	1	8	1
<i>Oberer Magen-Darm- Trakt Tumore und Pankreas Karzinome</i>	2	0	8	0
<i>Unterer Magen- Darm-Trakt Karzinome</i>	15	1	23	2
<i>HCC</i>	13	0	16	0
<i>CCC</i>	9	0	9	2
<i>Neuroendokrine Tumore</i>	10	2	17	0
<i>Andere Karzinom</i>	11	0	15	2

Tabelle 30 Primärtumor der Patienten mit und ohne Gastritis nach der Radioembolisation

Von insgesamt 177 SIRTs trat eine Gastritis in der Gruppe mit Coilverschluss bei 8 Radioembolisationen auf und in der Gruppe ohne Coilverschluss bei nur 4.

	Kein Gefäßcoiling	Mit Gefäßcoiling
Anzahl SIRTs ohne Gastritis	68	97
Prozentzahl	94,4%	92,4%
Anzahl SIRTs mit Gastritis	4	8
Prozentzahl	5,6%	7,6%
Gesamt Anzahl/Prozentzahl	72/100%	105/100%

Tabelle 31 Auftreten von Gastritis beim coilen oder nicht coilen bei der SIRT

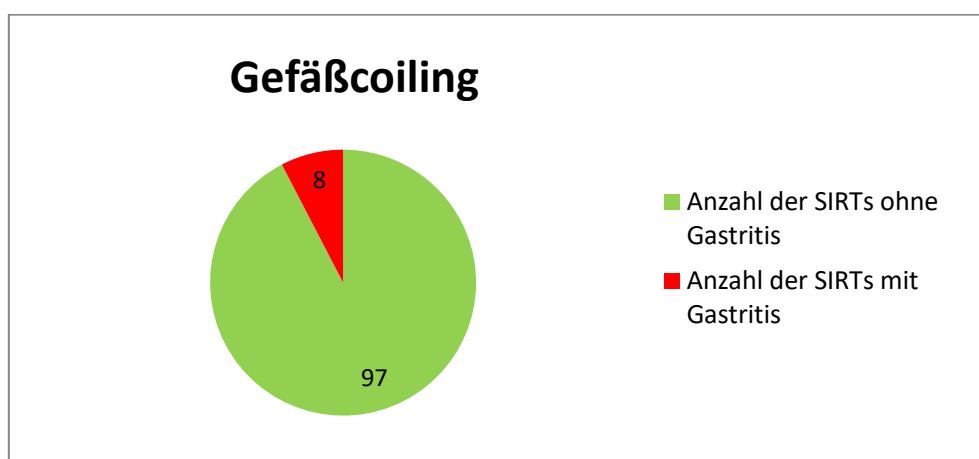


Abbildung 25 Verteilung der SIRTs mit und ohne Gastritis bei vorhandenem Gefäßcoiling

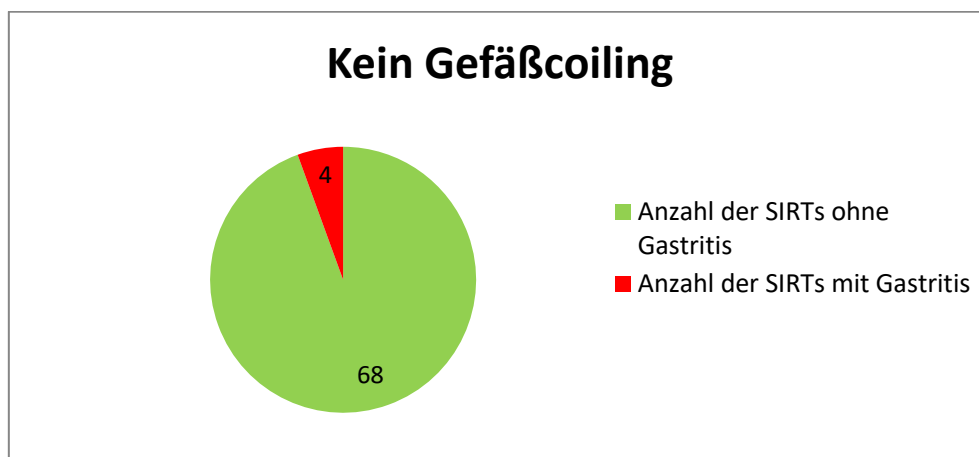


Abbildung 26 Verteilung der SIRTs mit und ohne Gastritis bei fehlendem Gefäßcoiling

Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ liegt der p-Wert mit der Berechnung nach Fishers exaktem Test bei 0,764. Dies bedeutet keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Auftreten von einer Gastritis zwischen beiden Vergleichsgruppen nach der Radioembolisation (siehe 3.1.4).

3.1.2.2 Pankreatitis

In dem untersuchten Patientenkollektiv gab es keinen Fall von Pankreatitis nach der selektiven internen Radiotherapie.

3.1.2.3 Strahlendermatitis

Es trat ein Fall von Strahlendermatitis in dem gesamten Patientenkollektiv auf: Ein zum Zeitpunkt der Radioembolisation 69-jähriger Mann mit einem metastasierten cholangiozellulären Karzinom. Bei ihm traten Hautnekrosen auf. Die SIRT verlief bei diesem Patienten erschwert aufgrund seiner komplexen Gefäßanatomie: Ein Truncus hepatoesentericus, der den rechten Leberlappen versorgte sowie eine Shuntverbindung der Segmentarterie zwischen linkem und rechtem Leberlappen. Es wurde anschließend für die Injektion der SIR-Mikrosphären keine Gefäße gecoilt. Die wahrscheinlichste Erklärung für das Auftreten der Hautnekrose bei diesem Patient ist eine nicht erkannte Arteria falciforme: Diese Arterie verläuft in dem Ligamentum falciforme (eine Doppelfalte im Peritoneum) und anastomosiert mit den Gefäßen der anterioren abdominalen Wand. Dies wurde in der Literatur schon mehrmals beschrieben [67, 68].

3.1.3 Intrahepatische Komplikation

3.1.3.1 Cholezystitis

Zwei Patientinnen erlitten nach der SIRT eine Cholezystitis: eine 53- und eine 76-jährige Frau, beide mit hepatozellulärem Karzinom. Es war eine radiationsinduzierte Cholezystitis, da bei beiden aufgrund der peripheren Katheterlage bei der Verabreichung der SIR-Spheres-Mikrosphären auf ein Coilverschluss jeglicher Arterien verzichtet wurde.

3.1.4 Andere Komplikationen

Vereinzelte Patienten erlitten folgende Nebenwirkungen: Aszites, Ikterus, Juckreiz und Druckgefühl sprechen für eine durch Strahlung verursachte Hepatitis. Zudem trat in wenigen Fällen Dyspnoe, Kopfschmerzen und Pleuraergüsse auf.

3.2 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde der exakte Test nach Fisher verwendet mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$. Bei den Symptomen vom postembolisation Syndrom Fieber, Erbrechen, Übelkeit und Schmerzen wurde eine signifikante Abnahme der aufgezählten Komplikationen bei fehlendem Coilverschluss der extrahepatischen Arterien festgestellt. Bei den Nebenwirkungen Abgeschlagenheit und Gastritis konnte kein Unterschied gefunden werden, wie auch bei Cholezystitis und Strahlendermatitis, zumal nur vereinzelt diese Komplikationen auftraten. Die Komplikationen Pankreatitis und Strahlenpneumonie waren nicht auswertbar, da keine Fälle im Patientenkollektiv vorkamen. Die Ergebnisse werden in der folgenden Tabelle nochmals dargestellt:

	Größe der Stichprobe	Test	Signifikanz-Niveau	p-Wert	Ergebniss
Fieber	331 SIRTs	Fisher's exakter Test	$\alpha = 0,05$	0,028	Sign. Abnahme der Komplikation beim nicht Coiling
Erbrechen	329 SIRTs	Fisher's exakter Test	$\alpha = 0,05$	0,049	Sign. Abnahme der Komplikation beim nicht Coiling
Übelkeit	329 SIRTs	Fisher's exakter Test	$\alpha = 0,05$	0,001	Sign. Abnahme der Komplikation beim nicht Coiling
Schmerzen	319 SIRTs	Fisher's exakter Test	$\alpha = 0,05$	0,003	Sign. Abnahme der Komplikation beim nicht Coiling
Abgeschlagenheit	328 SIRTs	Fisher's exakter Test	$\alpha = 0,05$	0,646	Kein Unterschied
Gastritis	177 SIRTs	Fisher's exakter Test	$\alpha = 0,05$	0,764	Kein Unterschied
Pankreatitis	185 SIRTs	/	$\alpha = 0,05$	/	Nicht auswertbar
Strahlendermatitis	190 SIRTs	Fisher's exakter Test	$\alpha = 0,05$	0,395	Kein Unterschied
Strahlenpneumonie	186 SIRTs	/	$\alpha = 0,05$	/	Nicht auswertbar
Cholezystitis	184 SIRTs	Fisher's exakter Test	$\alpha = 0,05$	0,156	Kein Unterschied

Tabelle 32 Statistische Auswertung der Ergebnisse mit Signifikanzniveau

4 Diskussion

4.1 Methodenkritik (Evidenzgrad der Untersuchung)

Retrospektive Studien befassen sich mit vergangenen Ereignissen, die in der Gegenwart untersucht werden. Diese sind in der Medizin immer noch sehr verbreitet, da sie im Gegensatz zu experimentellen Studien kostengünstig und relativ schnell durchführbar sind. Sie führen leider nur zur Erstellung von Hypothesen und haben keine weitreichend beweisende Wirkung. Außerdem muss darauf geachtet werden, dass kein anderes Element als die gefundene Ursache auf das untersuchte Ereignis Einfluss hat (Cofounder-Phänomen). Für eine aussagekräftige Auswertung der Daten sind vollständige und verständlich dokumentierte Patientenakten notwendig.

Die Analyse der 301 Patienten, die mit einer Radioembolisation behandelt wurden, erfolgte zwischen März 2009 und April 2012 im Institut für klinische Radiologie im Klinikum Großhadern (Abteilung Röntgen A). Es sind insgesamt 427 SIRTs, die diese Patienten in dem Zeitraum erhielten. Es war nicht möglich von allen Patienten die Daten der Untersuchung und Nachuntersuchung zu finden. Bei einigen Patienten war in den Akten die Information nicht aufzufinden, ob sie gecoilt worden waren oder nicht. So liegt die Zahl der untersuchten Radioembolisationen bei $n=400$. Zudem wurden die Komplikationen nach der Radioembolisation nicht immer dokumentiert und Spätkomplikationen, die nach Entlassung der Patienten auftraten wurden nicht in allen Fällen aufgezeichnet, da die Patienten sich beispielsweise woanders oder gar nicht behandeln ließen.

Die Beurteilung der Gruppen Coiling und nicht Coiling bei der SIRT zeigt eine einigermaßen gleichmäßige Verteilung: In der Gruppe mit Gefäßverschluss bei der Radioembolisation sind 186 SIRTs vorhanden (46,5%) und in der Gruppe ohne Gefäßverschluss 214 SIRTs (53,5%). Die Altersverteilung in der ersten Gruppe (mit Coiling) mit einem Patientenalter zwischen 37 und 84 und einem Durchschnittsalter von 62,4 Jahren, ist mit der Altersverteilung der zweiten Gruppe (ohne Coiling) mit dem Patientenalter zwischen 31 und 84 und einem Durchschnittsalter von 62,0 Jahren gut zu vergleichen. Auch die Geschlechtsverteilung ist in beiden Kollektiven relativ identisch: Mit einem Verhältnis von ca. 1,4:1 bei den SIRTs mit Coiling und von ca. 1,5:1 bei den Radioembolisationen ohne Coiling, sind insgesamt mehr Männer vorhanden. Primärtumoren der Patienten sind in beiden Gruppen ungleichmäßig verteilt.

Die Patientenauswahl, Indikationstellung und Dosisberechnung sowie die Radioembolisation selbst wurden für das gesamte Patientenkollektiv gleichermaßen durchgeführt, wie es in 2.1.1 bis 2.1.4 beschrieben wurde.

Bei der ersten Radioembolisation von mehreren Patienten ($n = \pm 34$) wurden Gefäße zum Schutz von fehlgeleiteten radioaktiven Mikrosphären verschlossen (vor allem die Arteria gastroduodenalis). Diese Patienten erhielten Monate bis über einem Jahr später weitere Radioembolisationen, die in den Patientenakten als Radioembolisation ohne Coiling dokumentiert wurden und in dieser Analyse auch so gewertet wurden. Es ist leider nicht aufgezeichnet worden und bekannt, inwiefern die verschlossenen Arterien rekanalisiert oder Kollateralblutflüsse entwickelt haben. Exakte Daten fehlen und die Studie von Enriquez et al. zeigt, dass die Rekanalisation der Arteria gastroduodenalis ein übliches Phänomen ist [74].

Durch die niedrige Inzidenz der Komplikationen ist es schwierig aussagekräftige Ergebnisse zu bekommen. Außer der Inzidenzrate der Komplikationen im Rahmen des Postradioembolisationssyndroms, die relativ hoch ist (in beiden Gruppen, mit und ohne Gefäßcoiling jeweils 18,6% und 9,7% für Fieber, 11,4% und 5,2% für Erbrechen, 32,8% und 15,8% für Übelkeit, 41,9% und 25,9% für Schmerzen), haben die extrahepatischen Komplikationen eine niedrige Inzidenzrate und Inzidenz. Für Gastritis liegt die Inzidenzrate im Patientenkollektiv ohne Gefäßcoiling bei 5,6% und in dem mit Gefäßcoiling bei 7,6%. Die Inzidenz der Strahlendermatitis liegt bei einem Fall und die der Cholezystitis bei zwei Fällen, beide in der Gruppe ohne Coiling. Pankreatitis tritt in keinem Kollektiv auf.

Der Exakte Test nach Fisher, der in dieser Analyse zur Datenauswertung verwendet wurde, ist ein Signifikanztest, der die Unabhängigkeit zweier Ereignisse in einer Kreuztabelle überprüft. Im Gegensatz zum Chi-Quadrat Test, gibt dieser Test bei einer geringen Anzahl der Ereignisse (wie hier das Auftreten der Komplikationen) verlässliche Ergebnisse.

4.2 Vergleich eigener Ergebnisse mit Literatur und Zukunftsperspektiven

Bei der selektiven internen Radiotherapie ohne Coilverschluss werden nach gründlichen Auswahlverfahren und Voruntersuchungen bei den Patienten keine Gefäße für den Schutz von fehlgeleiteten Mikrosphären verschlossen. Der Katheter wird distal aller extrahepatisch führenden Abgängen positioniert. Dieses Verfahren wird in der Literatur kaum beschrieben, da fast alle Studienzentren die Radioembolisation mit Gefäßverschluss (vor allem der Arteriae

gastroduodenalis und gastrica dextra) durchführen, wie es in den Leitlinien und zahlreichen Publikationen empfohlen wird [11, 39]. Zum Vergleich von auftretenden Komplikationen mit und ohne Coiling bei der SIRT ist eine aktuelle Studie von 2015 vorhanden [33]. Hier wurde ebenfalls in der Non-Coiling Gruppe eine signifikante Abnahme der Komplikationen des Postradioembolisationssyndrom beschrieben. Bei den späten extrahepatischen Komplikationen konnte zwischen der Non-Coiling und der Coiling Gruppe keinen signifikanten Unterschied festgestellt werden. Dennoch wurde eine sorgfältige Durchführung der angiographischen Voruntersuchungen empfohlen mit einer Identifikation aller möglichen aberranten Gefäßabgänge oder anatomische Gefäßvarianten. Bei fehlender Möglichkeit den Katheter distal aller extrahepatisch führenden Abgänge zu positionieren oder Vorhandenseins von Zweifeln, wurde das Coiling dieser Gefäße als sinnvoll und nützlich betrachtet [33].

Haydar et. al. beschrieb 2009 ein Fall von einem 45-jährigen männlichen an CRC erkrankten Patient mit multiplen Lebermetastasen. Aufgrund von einem umgekehrten Blutfluss, wurde die GDA bei diesem Patient nicht gecoilt. Retrograde Flüsse der GDA werden bei stark hypervaskulären Tumoren und bei der Truncus coeliacus Stenose beobachtet. Bei diesem Patient lag eine Kompression des Truncus coeliacus durch das Ligamentum arcuatum vor. Dadurch konnte die Arteria hepatica communis nicht sondiert werden und die Verabreichung der SIR-Spheres Mikrosphären konnte nur über die GDA (über den Bogen der Arteria pancreatoduodenale inferior) durchgeführt werden. Die anderen zu extrahepatischen Strukturen führenden Arterien wurden gecoilt [75].

Mit diesem Thema des umgekehrten Flusses und nicht-Coiling der GDA befasste sich auch die Studie von Dagher et al. Es waren 11 Patienten von insgesamt 92, die einen retrograden Fluss der GDA aufwiesen und eine Radioembolisation erhielten. Die Verabreichung der Mikrosphären erfolgte bei diesen Patienten über distaler Katheterlage direkt in die rechte oder linke Leberarterie. Anhand dieser Technik erfolgte keine Zunahme der Komplikationen durch fehlgeleitete Mikrosphären und auch keine erhöhte Mortalität [76].

Eine weitere umfangreiche Studie von Schelhorn et al. analysierte den Effekt von dem GDA Verschluss für die Radioembolisation auf die hepato-intestinale Kollateral Entwicklung. 606 Patienten bekamen zwischen Oktober 2006 und Dezember 2012 Radioembolisationen. Mit einer digitalen Substraktionsangiographie wurde entschieden, ob die GDA gecoilt werden sollte. In den folgenden Szenarien wurde sie mit „intertlocking detachable“ oder „push“ Coils verschlossen: Patienten mit vollständiger Leber Behandlung oder Patienten mit Lappen-Radioembolisation, in der die Katheterposition zu nah an dem GDA Abgang lag. Bei 86

Patienten wurde ein GDA Verschluss vorgenommen: 22 von diesen 86 Patienten konnten wegen ihres klinischen Zustands oder SIRT Kontraindikationen nicht behandelt werden. Bei 28 von den restlichen 64 Patienten traten neuentstehende oder wieder offene hepato-intestinale Kollateralgefäße auf. Bei 25 dieser 28 Patienten konnten diese neu entstandenen Kollateralgefäße nochmal gecoint werden oder die Katheterposition geändert werden, sodass eine sichere Yttrium-90-Mikrosphären Injektion gewährleistet werden konnte. Bei den 3 letzten Patienten wurde die Radioembolisation wegen einer risikoreichen Anatomie aufgegeben. Zusammenfassend empfehlen die Autoren dieser Analyse eine Lappen- oder Segmentradioembolisation ohne Coilverschluss der GDA, anstatt einer vollständigen Lebertherapie [77]. Ähnliche Resultate über Rekanalisation und die Entstehung von Kollateralgefäßen bei Coiling der GDA ergaben die Studien von Abdelmaksoud et al. und Petroziello et al. [77-79].

Neben dem Risiko für eine Rekanalisation und eine Kollateralgefäßentstehung, birgt das Coiling der Gefäße möglicherweise andere Komplikationen. Durch den Verschluss der intestinalen Gefäße, könnte es in den jeweiligen Organen zu einer Minderblutversorgung und eventuell zur Entzündung kommen, wie dies in der Gallenblase schon beobachtet wurde (Ischämie bedingte Cholezystitis) [51, 52]. Leider sind diese Komplikationen nur schwer zu erfassen und zu untersuchen, da man sie schwer auf Folgen der fehlgeleiteten radioaktiven Mikrosphären oder des Gefäßcoiling zurückführen kann.

Eine neue Alternative zum Coiling sind die vor Kurzem von der FDA genehmigten Surefire Infusion System Katheter: Während der Y90- Mikrosphären Injektion wird der SIS-Katheter durch den anterograden systolischen arteriellen Blutfluss sehr schmal und breitet sich bei umgekehrten diastolischen Blutfluss aus, sodass der Rückfluss der SIR-Spheres vermindert wird. Es zeigte sich eine Reduktion der Kosten, der Kontrastmittelgabe, der Therapie- und der Fluoroskopiezeit bei der Verwendung dieses Kathetersystem [80].

Die Indikationen für die Radioembolisation haben sich seit dem Beginn der Therapie erweitert: Wie bereits besprochen wird die SIRT für Lebermetastasen von anderen Primärtumoren als von CRC angewendet (z.B. Mamma-, Pankreaskarzinom, NET, CCC). Es gibt Interesse an der Verwendung der Radioembolisation für bösartige Malignome auch außerhalb der Leber, es sind aber nur Fallberichte von solchen Anwendungen vorhanden [81]. Hamoui et al. beschreiben den Fall einer 76-Jährigen an einem aggressiven sarkomatoiden Nierenzellkarzinom erkrankten Patientin, für die eine Chemotherapie wegen des fortgeschrittenen Alters keine Option war. Die Leber war auch von Lebermetastasen befallen.

Nach Angiographie der hepatischen und renalen Versorgung, wurde eine Radioembolisation der Lebermetastasen sowie des Nierenzellkarzinoms (über die Nierenarterie) durchgeführt. Die Patientin bekam zusätzliche intravenöse Flüssigkeitsgaben, um eine strahlungsbedingte Nephritis zu vermeiden und erlitt nur milde Schmerzen und Übelkeit in Folge der SIRT. Acht Wochen später waren Nekrosen des stabil gebliebenen Nierenzellkarzinoms im CT zu erkennen. Auch neun Monate nach der Radioembolisation blieb die Größe des Nierenzellkarzinoms stabil. Die Patientin verstarb nach 23 Monaten, obwohl die erwartete Überlebenszeit sich beim sarkomatoiden Nierenzellkarzinom zwischen 3 und 10 Monaten befindet [82]. Ein weiterer Bericht handelt von zwei erfolgreichen Radioembolisationen von Lungenmetastasen bei zwei jeweils an CRC und Nierenzellkarzinom erkrankten Patienten. Die am meisten befürchtete Komplikation war eine Strahlungspneumonitis, doch auch vier Wochen nach der SIRT waren die Lungenfunktionstests bei beiden Patienten normal. Bis zu zwölf Wochen danach gab es im CT weiterhin keine Anzeichen dafür. Behandelte Lungenmetastasen zeigten im Gegensatz zu nicht behandelten Lungenmetastasen keine Progression. Beide Patienten verstarben jeweils sechs und neun Monate nach der Behandlung. Die schädlichen Strahlungseffekte in der Lunge konnten in diesen Fällen wegen der kurzen Dauer nicht festgestellt werden. Für Patienten mit Lungenmetastasen, denen keine andere Therapieoption mehr offen steht, könnte die SIRT eine lebensverlängernde Maßnahme darstellen [83].

5 Zusammenfassung

In dieser Doktorarbeit wurde der Einfluss von Gefäßcoiling auf die nach der selektiven internen Radiotherapie auftretenden Komplikationen analysiert. Hierfür wurde eine kaum in der Literatur beschriebene Radioembolisationstechnik angewendet: Bei der selektiven internen Radiotherapie ohne Coilverschluss wurden bei den Patienten keine Gefäße für den Schutz von fehlgeleiteten Mikrosphären verschlossen. Weiterhin wurden die Inzidenzraten der verschiedenen Komplikationen in zwei Patientenkollektiven (ein Patientenkollektiv mit und einer ohne Gefäßverschluss) ermittelt und verglichen. Die am häufigsten gecoilten Gefäße waren die GDA und die RGA.

Es wurden 301 Patienten, die insgesamt 427 Radioembolisationen bekamen, untersucht. Es gab jeweils 186 SIRTs in der Gruppe der Patienten ohne Gefäßverschluss und 214 in der Gruppe der Patienten mit Gefäßverschluss. Bei 27 SIRTs waren keine Werte vorhanden.

Signifikante Ergebnisse gab es beim Vergleich der beiden Kollektive bei folgenden Komplikationen: Bei den Patienten mit und ohne Gefäßcoiling lagen die Komplikationsraten bei jeweils bei 18,6% und 9,7% für Fieber, 11,4% und 5,2% für Erbrechen, 32,8% und 15,8% für Übelkeit und 41,9% und 25,9% für Schmerzen. Diese Komplikationen treten innerhalb des Postradioembolisationssyndroms auf. Für die Abgeschlagenheit, die auch zum Postradioembolisationssyndrom gehört, waren die Resultate nicht signifikant (jeweils 6,9% und 5,2% für Patienten mit und ohne Verschluss), wie auch bei Gastritis (jeweils 7,6% und 5,6% für Patienten mit und ohne Coiling). Die Inzidenz der Strahlendermatitis und Cholezystitis war so klein (jeweils ein und zwei Patienten), dass kein signifikanter Vergleich durchgeführt werden konnte und eine Pankreatitis trat bei keinem der untersuchten Patienten auf. Diese Ergebnisse konnten nur mit einer Studie von 2015 verglichen werden, in der ähnliche Ergebnisse beschrieben wurden [33]. Die Radioembolisation ohne Coiling wird nur in sehr wenigen weiteren Studien beschrieben.

Insgesamt zeigt diese Studie, dass mit sorgfältiger Applikation der Sphären und gut durchgeführten angiographischen Voruntersuchungen, viele Therapien durchgeführt werden können, die keinen Gefäßverschluss von Abgängen aus der Leberarterie mit extrahepatischer Versorgung erhalten haben. Bei diesen Patienten zeigt sich in dieser Untersuchung eine signifikante Abnahme der Symptome des Postradioembolisationssyndroms (Fieber, Erbrechen, Übelkeit und Schmerzen). Für die anderen Komplikationen war der nicht vorhandene Gefäßverschluss kein Grund für eine erhöhte Inzidenz, beide Kollektive wiesen eine ähnliche Anzahl auf. Die durch das Coiling möglicherweise verursachte Komplikationen

(hepato-intestinale Kollateralgefäßbildung, Wiederöffnung der gecoilten Arterien, Entzündungen), können unter Umständen mit der Katheterpositionierung distal aller extrahepatisch führenden Abgänge und ohne Gefäßverschluss vermindert werden.

Im Allgemeinen wird veranschaulicht, dass bei der SIRT Komplikationen selten auftreten und dass die Radioembolisationstechnik ohne Gefäßverschluss, wie sie in dieser Analyse beschrieben wird, ein sicheres Prozedere ist.

6 Abkürzungsverzeichnis

ALAT/ALT - Alanin-Aminotransferase

ASAT/AST - Aspartat-Aminotransferase

Bcq - Becquerel

Ca. - circa

CCC - cholangiozelluläres Karzinom

CRC – kolorektales Karzinom

CT - Computertomographie

ECOG-Index - Eastern Cooperative Oncology Group- Index

FDA – Food and Drug Administration

GDA - Arteria gastroduodenale

Gy - Gray

HE - Hounsfield-Einheit

HCC - hepatozelluläres Karzinom

INR - International Normalized Ratio

MRT - Magnetresonanztomographie

NET - neuroendokriner Tumor

RE - Radioembolisation

REILD - Radioembolization induced liver disease

RGA - Arteria gastrica dextra

SIRT - selektive interne Radiotherapie

SIS-Katheter – Surefire Infusion System Katheter

SPECT - single-photon emission computed tomography

Tc99mMAA - Technecium 99 markiertes mikroaggregiertes Albumin

T1 - Spin-Gitter Relaxationszeit

T2 - Spin-Spin Relaxationszeit

TE - Echozeit

TR - Relaxationszeit

Y90 - Yttrium 90

z.B - zum Beispiel

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Truncus coeliacus und aus ihm hervorgehende Arterien [4]	2
Abbildung 2 Vena portae hepatis und ihre Zuflüsse [4]	2
Abbildung 3 Bildakquisition beim konventionellen CT-Gerät und beim Spiral-CT [34]	10
Abbildung 4 CT-Dichtewerte in Hounsfield-Einheiten (HE) verschiedener Gewebe und Organe [35] .	11
Abbildung 5 Fenstereinstellung im CT [34]	11
Abbildung 6 Um ihre Achse rotierende Protone (a), die durch das magnetische Feld B_0 eine Längsmagnetisierung M_z erzeugen (b). Durch einen Hochfrequenzimpuls (c) kann die M_z Achse in eine M_{xy} ausgelenkt werden (d). [36]	13
Abbildung 7 Metastasen im nativen MRT in T1-Wichtung (a), nach Kontrastmittelgabe in der arteriellen Phase (b) und in T2-Wichtung [37]	14
Abbildung 8 Kleines HCC in T1-Wichtung (a), T2-Wichtung (b) und nach Kontrastmittelgabe in der arteriellen Phase (c) [37]	14
Abbildung 9 Anteriore Projektion einer SPECT mit hepato-pulmonalem Shunt nach Tc99mMAA Injektion [41]	16
Abbildung 10 SIR-Spheres Applikationssystem mit Mikrosphären Suspension (gekrümmter Pfeil) im geschirmten Behälter (schwarzer gerader Pfeil) und Dreiwegehahn zur abwechselnder Injektion der Sphären und des Kontrastmittels [24]	20
Abbildung 11 GDA Angiographie vor und nach Coilverschluss [2]	22
Abbildung 12 RGA Angiographie mit gewöhnlichem Ursprung vor und nach Coilverschluss [50]	23
Abbildung 13 Angiographie der rechten Leberarterie mit Ursprung der Arterie cystica vor der Abzweigung von Segment versorgende Gefäße und selektive Angiographie der Arteria cystica mit Bestätigung der Gallenblasenversorgung [51]	24
Abbildung 14 90Yttrium Mikrokügelchen in den Gefäßen eines duodenalen Ulcus [56]	26
Abbildung 15 Arterielle Gefäßversorgung des Magens [4]	27
Abbildung 16 Intra- und extrahepatische Gallenwege mit Gallenblase [4]	29
Abbildung 17 Verteilung der SIRTs mit und ohne Fieber bei vorhandenem Gefäßcoiling.....	38
Abbildung 18 Verteilung der SIRTs mit und ohne Fieber bei fehlendem Gefäßcoiling.....	38
Abbildung 19 Verteilung der SIRTs mit und ohne Erbrechen bei vorhandenem Gefäßcoiling	40
Abbildung 20 Verteilung der SIRTs mit und ohne Erbrechen bei fehlendem Gefäßcoiling	40
Abbildung 21 Verteilung der SIRTs mit und ohne Schmerzen bei vorhandenem Gefäßcoiling	45
Abbildung 22 Verteilung der SIRTs mit und ohne Schmerzen bei fehlendem Gefäßcoiling	45
Abbildung 23 Verteilung der SIRTs mit und ohne Abgeschlagenheit bei vorhandenem Gefäßcoiling .	48

Abbildung 24 Verteilung der SIRTs mit und ohne Abgeschlagenheit bei fehlendem Gefäßcoiling	48
Abbildung 25 Verteilung der SIRTs mit und ohne Gastritis bei vorhandenem Gefäßcoiling	50
Abbildung 26 Verteilung der SIRTs mit und ohne Gastritis bei fehlendem Gefäßcoiling	50

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Eastern-Cooperative-Oncology-Group- und Karnofsky-Index [11].....	8
Tabelle 2 Empfehlungen zur Dosisreduktion [25]	17
Tabelle 3 Empirisches Modell: empfohlene Yttrium-90 Dosis für die SIRT [25]	18
Tabelle 4 Geschlecht und Alter des gesamten Patientenkollektivs	31
Tabelle 5 Anzahl der SIRTs pro Patient im gesamten Kollektiv	31
Tabelle 6 Primärtumor im gesamten Patientenkollektiv	31
Tabelle 7 Verteilung der Patienten in den zwei Gruppen: SIRTs mit und ohne Gefäßcoiling	32
Tabelle 8 Geschlecht und Alter der Patienten ohne Schutzverschluss bei der Radioembolisation.....	33
Tabelle 9 Primärtumor der Patienten ohne Schutzverschluss bei der Radioembolisation.....	34
Tabelle 10 Geschlecht und Alter der Patienten mit Schutzverschluss bei der Radioembolisation.....	34
Tabelle 11 Primärtumor der Patienten mit Schutzverschluss bei der Radioembolisation	35
Tabelle 12 Alter und Geschlecht der Patienten mit und ohne Fieber nach der Radioembolisation	36
Tabelle 13 Primärtumor der Patienten mit und ohne Fieber nach der Radioembolisation	37
Tabelle 14 Auftreten von Fieber beim coilen oder nicht coilen bei der Radioembolisation	37
Tabelle 15 Alter und Geschlecht der Patienten mit und ohne Erbrechen nach der Radioembolisation	39
Tabelle 16 Primärtumor der Patienten mit und ohne Erbrechen nach der Radioembolisation.....	39
Tabelle 17 Auftreten von Erbrechen beim coilen oder nicht coilen bei der SIRT	40
Tabelle 18 Alter und Geschlecht der Patienten mit und ohne Übelkeit nach der Radioembolisation	41
Tabelle 19 Primärtumor der Patienten mit und ohne Übelkeit nach der Radioembolisation	42
Tabelle 20 Auftreten von Übelkeit beim coilen oder nicht coilen bei der SIRT	42
Tabelle 21 Verteilung der SIRTs mit und ohne Übelkeit bei vorhandenem Gefäßcoiling	43
Tabelle 22 Verteilung der SIRTs mit und ohne Übelkeit bei fehlendem Gefäßcoiling	43
Tabelle 23 Alter und Geschlecht der Patienten mit und ohne Schmerzen nach der Radioembolisation	44
Tabelle 24 Primärtumor der Patienten mit und ohne Schmerzen nach der Radioembolisation.....	44
Tabelle 25 Auftreten von Schmerzen beim coilen oder nicht coilen bei der SIRT	45

Tabelle 26 Alter und Geschlecht der Patienten mit und ohne Abgeschlagenheit nach der Radioembolisation.....	46
Tabelle 27 Primärtumor der Patienten mit und ohne Abgeschlagenheit nach der Radioembolisation.....	47
Tabelle 28 Auftreten von Abgeschlagenheit beim coilen oder nicht coilen bei der SIRT	47
Tabelle 29 Alter und Geschlecht der Patienten mit und ohne Gastritis nach der Radioembolisation	49
Tabelle 30 Primärtumor der Patienten mit und ohne Gastritis nach der Radioembolisation	49
Tabelle 31 Auftreten von Gastritis beim coilen oder nicht coilen bei der SIRT	50
Tabelle 32 Statistische Auswertung der Ergebnisse mit Signifikanzniveau	53

9 Formelverzeichnis

Formel 1 Berechnung des hepato-pulmonalen Shunt-Anteil [25]	17
Formel 2 Berechnung der Aktivität der SIR-Spheres-Mikrosphären mittels Körperoberfläche des Patienten	18
Formel 3 Aktivitätsverhältnis zwischen Tumor und normaler Leber	19
Formel 4 Strahlendosis im Gewebe nach Injektion der SIR-Mikrosphären	19
Formel 5 Berechnung der zu verabreichende Gesamtaktivität [25]	19

10 Literaturverzeichnis

1. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
2. Paprottka, P.M., et al., *Practical vascular anatomy in the preparation of radioembolization*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012. **35**(3): p. 454-62.
3. Sobotta, J., R. Putz, and R. Pabst, *Anatomie des Menschen der komplette Atlas in einem Band ; allgemeine Anatomie, Bewegungsapparat, innere Organe, Neuroanatomie ; Tabellenheft ; [Online-Zugang + interaktive Extras www.studentconsult.de]*. 22., neu bearb. Aufl. ed. 2007, München [u.a.]: Elsevier. 830 S.
4. Aumüller, G., G. Aust, and A. Doll, *Duale Reihe Anatomie*. 2010, Georg Thieme Verlag KG: [s.l.].
5. Breedis, C. and G. Young, *The blood supply of neoplasms in the liver*. Am J Pathol, 1954. **30**(5): p. 969-77.
6. Ackerman, N.B., et al., *The blood supply of experimental liver metastases. I. The distribution of hepatic artery and portal vein blood to "small" and "large" tumors*. Surgery, 1969. **66**(6): p. 1067-72.
7. Lien, W.M. and N.B. Ackerman, *The blood supply of experimental liver metastases. II. A microcirculatory study of the normal and tumor vessels of the liver with the use of perfused silicone rubber*. Surgery, 1970. **68**(2): p. 334-40.
8. Lewandowski, R.J., et al., *Radioembolization with 90Y microspheres: angiographic and technical considerations*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007. **30**(4): p. 571-92.
9. Gray, B.N., et al., *Tolerance of the liver to the effects of yttrium-90 radiation*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 1990. **18**(3): p. 619-623.
10. Wang, L.M., et al., *Anatomical basis and histopathological changes resulting from selective internal radiotherapy for liver metastases*. J Clin Pathol, 2013. **66**(3): p. 205-11.
11. Salem, R. and K.G. Thurston, *Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations*. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR, 2006. **17**(8): p. 1251-1278.
12. Prompers, L., et al., *Selective internal radiation therapy (SIRT) in primary or secondary liver cancer*. Methods, 2011. **55**(3): p. 253-257.
13. Llovet, J.M. and M. Beaugrand, *Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects*. J Hepatol, 2003. **38 Suppl 1**: p. S136-49.
14. Bruix, J., G.J. Gores, and V. Mazzaferro, *Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives*. Gut, 2014. **63**(5): p. 844-55.
15. Weiss, L., et al., *Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies*. J Pathol, 1986. **150**(3): p. 195-203.
16. Stubbs, R.S., R.J. Cannan, and A.W. Mitchell, *Selective internal radiation therapy with 90yttrium microspheres for extensive colorectal liver metastases*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2001. **5**(3): p. 294-302.
17. Ibrahim, S.M., et al., *Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study*. Cancer, 2008. **113**(8): p. 2119-28.
18. Hoffmann, R.T., et al., *Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012. **35**(1): p. 105-16.
19. Rajagopalan, V., et al., *Gallbladder and biliary tract carcinoma: A comprehensive update, Part 1*. Oncology (Williston Park), 2004. **18**(7): p. 889-96.
20. Alberts, S.R., et al., *Treatment options for hepatobiliary and pancreatic cancer*. Mayo Clin Proc, 2007. **82**(5): p. 628-37.

21. Edwards, B.K., et al., *Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer*. Cancer, 2014. **120**(9): p. 1290-314.
22. Coldwell, D.M., A.S. Kennedy, and C.W. Nutting, *Use of yttrium-90 microspheres in the treatment of unresectable hepatic metastases from breast cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **69**(3): p. 800-4.
23. Cianni, R., et al., *Radioembolisation with (90)Y-labelled resin microspheres in the treatment of liver metastasis from breast cancer*. Eur Radiol, 2013. **23**(1): p. 182-9.
24. Murthy, R., et al., *Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications*. Radiographics, 2005. **25 Suppl 1**: p. S41-55.
25. Limited, S.M., *SIR-Spheres® Microspheres (Yttrium-90 Microspheres)*. <http://www.sirtex.com/eu/>, 2012.
26. Medical, S., *SIR-Spheres® Training Program, Physicians and Institutions*.
27. Abdalla, E.K., et al., *Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases*. Ann Surg, 2004. **239**(6): p. 818-25; discussion 825-7.
28. Goldberg, R.M., H.I. Hurwitz, and C.S. Fuchs, *The role of targeted therapy in the treatment of colorectal cancer*. Clin Adv Hematol Oncol, 2006. **4**(8 Suppl 17): p. 1-10; quiz 11-2.
29. Messersmith, W., D. Laheru, and M. Hidalgo, *Recent advances in the pharmacological treatment of colorectal cancer*. Expert Opin Investig Drugs, 2003. **12**(3): p. 423-34.
30. Kennedy, A., et al., *Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(1): p. 13-23.
31. Salem, R., et al., *Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival*. J Vasc Interv Radiol, 2005. **16**(12): p. 1627-39.
32. Llovet, J.M., *Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma*. J Gastroenterol, 2005. **40**(3): p. 225-35.
33. Paprottka, P.M., et al., *Safety of Radioembolization with 90Yttrium Resin Microspheres Depending on Coiling or No-Coiling of Aberrant/High-Risk Vessels*. CardioVascular and Interventional Radiology, 2015. **38**(4): p. 946-956.
34. Reiser, M.u.K., Fritz-Peter und Debus, Jürgen, *Duale Reihe Radiologie*. Thieme, 2011. **3. Aufl.** .
35. Alkadhi, H., et al., *Wie funktioniert CT?*, S.-V.G.B. Heidelberg, Editor. 2011.
36. Weishaupt, D., V.D. Köchli, and B. Marincek, *Wie funktioniert MRI?* 2009: Springer Berlin Heidelberg.
37. Ba-Ssalamah, A., et al., *[MRT of the liver. Clinical significance of nonspecific and liver-specific MRT contrast agents]*. Radiologe, 2004. **44**(12): p. 1170-84.
38. Covey, A.M., et al., *Variant hepatic arterial anatomy revisited: digital subtraction angiography performed in 600 patients*. Radiology, 2002. **224**(2): p. 542-7.
39. Liu, D.M., et al., *Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed therapy*. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2005. **16**(7): p. 911-935.
40. Salem, R., et al., *Technical aspects of radioembolization with 90Y microspheres*. Tech Vasc Interv Radiol, 2007. **10**(1): p. 12-29.
41. Salem, R., et al., *Yttrium-90 microspheres: Radiation therapy for unresectable liver cancer*. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2002. **13**(9 II): p. S223-S229.
42. Yoo, H.S., et al., *Radioiodinated fatty acid esters in the management of hepatocellular carcinoma: preliminary findings*. Cancer Chemother Pharmacol, 1989. **23 Suppl**: p. S54-8.
43. Phillips, R., et al., *Roentgen therapy of hepatic metastases*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1954. **71**(5): p. 826-34.
44. Ingold, J.A., et al., *RADIATION HEPATITIS*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1965. **93**: p. 200-8.

45. Burton, M.A., et al., *Selective internal radiation therapy: distribution of radiation in the liver*. Eur J Cancer Clin Oncol, 1989. **25**(10): p. 1487-91.
46. Kennedy, A.S., et al., *Pathologic response and microdosimetry of (90)Y microspheres in man: review of four explanted whole livers*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **60**(5): p. 1552-63.
47. Dudeck, O., et al., *Embolization of the gastroduodenal artery before selective internal radiotherapy: a prospectively randomized trial comparing standard pushable coils with fibered interlock detachable coils*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2011. **34**(1): p. 74-80.
48. Lopez-Benitez, R., et al., *Protective embolization of the gastroduodenal artery with a one-HydroCoil technique in radioembolization procedures*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013. **36**(1): p. 105-10.
49. Pech, M., et al., *Embolization of the gastroduodenal artery before selective internal radiotherapy: a prospectively randomized trial comparing platinum-fibered microcoils with the Amplatzer Vascular Plug II*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2009. **32**(3): p. 455-61.
50. Cosin, O., et al., *Right gastric artery embolization prior to treatment with yttrium-90 microspheres*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007. **30**(1): p. 98-103.
51. McWilliams, J.P., et al., *Prophylactic embolization of the cystic artery before radioembolization: feasibility, safety, and outcomes*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2011. **34**(4): p. 786-92.
52. Theysohn, J.M., et al., *Selective Internal Radiotherapy (SIRT) of Hepatic Tumors: How to Deal with the Cystic Artery*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012.
53. Riaz, A., et al., *Complications Following Radioembolization with Yttrium-90 Microspheres: A Comprehensive Literature Review*. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2009. **20**(9): p. 1121-1130.
54. Ahmadzadehfar, H., H.-J. Biersack, and S. Ezziddin, *Radioembolization of Liver Tumors With Yttrium-90 Microspheres*. Seminars in Nuclear Medicine, 2010. **40**(2): p. 105-121.
55. Jazwinski, A., R. Bentley, and M. Teitelman, *Gastric Ulceration in a Patient Treated With SIR-Spheres*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2010. **8**(5): p. A22.
56. Nair, J., et al., *Gastroduodenal ulcerations as a delayed complication of hepatic metastasis radioembolization*. J Clin Oncol, 2010. **28**(35): p. e735-6.
57. Ogawa, F., et al., *Gastroduodenitis associated with yttrium 90-microsphere selective internal radiation: an iatrogenic complication in need of recognition*. Arch Pathol Lab Med, 2008. **132**(11): p. 1734-8.
58. Murthy, R., et al., *Gastrointestinal Complications Associated with Hepatic Arterial Yttrium-90 Microsphere Therapy*. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2007. **18**(4): p. 553-561.
59. Naymagon, S., et al., *Gastroduodenal ulceration associated with radioembolization for the treatment of hepatic tumors: an institutional experience and review of the literature*. Dig Dis Sci, 2010. **55**(9): p. 2450-8.
60. Carretero, C., et al., *Gastroduodenal injury after radioembolization of hepatic tumors*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(6): p. 1216-20.
61. South, C.D., et al., *Yttrium-90 microsphere induced gastrointestinal tract ulceration*. World J Surg Oncol, 2008. **6**: p. 93.
62. Collins, J. and R. Salem, *Hepatic radioembolization complicated by gastrointestinal ulceration*. Semin Intervent Radiol, 2011. **28**(2): p. 240-5.
63. Bilbao, J.I. and M.F. Reiser, *Liver radioembolization with 90Y microspheres*, in *Medical Radiology, Diagnostic Imaging*. 2008, Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg.
64. Ho, S., et al., *Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer*. Eur J Nucl Med, 1997. **24**(3): p. 293-8.
65. Leung, T.W.T., et al., *Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90Yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 1995. **33**(4): p. 919-924.

66. Wright, C.L., et al., *Radiation Pneumonitis Following Yttrium-90 Radioembolization: Case Report and Literature Review*. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2012. **23**(5): p. 669-674.
67. Leong, Q.M., et al., *Radiation Dermatitis following Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Case for Prophylactic Embolization of a Patent Falciform Artery*. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2009. **20**(6): p. 833-836.
68. Bhalani, S.M. and R.J. Lewandowski, *Radioembolization complicated by nontarget embolization to the falciform artery*. Semin Intervent Radiol, 2011. **28**(2): p. 234-9.
69. Williams, D.M., et al., *Hepatic falciform artery: anatomy, angiographic appearance, and clinical significance*. Radiology, 1985. **156**(2): p. 339-40.
70. Michels, N.A., *Collateral arterial pathways to the liver after ligation of the hepatic artery and removal of the celiac axis*. Cancer, 1953. **6**(4): p. 708-24.
71. Atassi, B., et al., *Biliary sequelae following radioembolization with Yttrium-90 microspheres*. J Vasc Interv Radiol, 2008. **19**(5): p. 691-7.
72. Hickey, R. and R.J. Lewandowski, *Hepatic radioembolization complicated by radiation cholecystitis*. Semin Intervent Radiol, 2011. **28**(2): p. 230-3.
73. Sangro, B., et al., *Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors*. Cancer, 2008. **112**(7): p. 1538-46.
74. Enriquez, J., et al., *Gastroduodenal artery recanalization after transcatheter fibered coil embolization for prevention of hepaticoenteric flow: incidence and predisposing technical factors in 142 patients*. Acta Radiol, 2013. **54**(7): p. 790-4.
75. Haydar, A.A., et al., *(90)Y radioembolization: embolization of the gastroduodenal artery is not always appropriate*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010. **33**(5): p. 1069-71.
76. Daghir, A.A., et al., *Embolisation of the gastroduodenal artery is not necessary in the presence of reversed flow before yttrium-90 radioembolisation*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012. **35**(4): p. 839-44.
77. Schelhorn, J., et al., *Selective internal radiation therapy of hepatic tumours: is coiling of the gastroduodenal artery always beneficial?* Clin Radiol, 2014. **69**(5): p. e216-22.
78. Petroziello, M.F., et al., *Side-branch embolization before 90Y radioembolization: rate of recanalization and new collateral development*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **197**(1): p. W169-74.
79. Abdelmaksoud, M.H., et al., *Development of new hepaticoenteric collateral pathways after hepatic arterial skeletonization in preparation for yttrium-90 radioembolization*. J Vasc Interv Radiol, 2010. **21**(9): p. 1385-95.
80. Morshedi, M.M., et al., *Yttrium-90 Resin Microsphere Radioembolization Using an Antireflux Catheter: An Alternative to Traditional Coil Embolization for Nontarget Protection*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2014.
81. Zurkiya, O. and S. Ganguli, *Beyond hepatocellular carcinoma and colorectal metastasis: the expanding applications of radioembolization*. Front Oncol, 2014. **4**: p. 150.
82. Hamoui, N., et al., *Radioembolization of renal cell carcinoma using yttrium-90 microspheres*. J Vasc Interv Radiol, 2013. **24**(2): p. 298-300.
83. Ricke, J., O. Grosser, and H. Amthauer, *Y90-radioembolization of lung metastases via the bronchial artery: a report of 2 cases*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013. **36**(6): p. 1664-9.